Aus der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Analyse des biochemisch rezidivfreien Überlebens von Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer intensivierten Radiotherapie unterziehen.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Michael Reitmann

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Böhmer

2. Prof. Dr. med. J. Roigas

3. Priv.-Doz. Dr. med. R. Galalae

Datum der Promotion: 23.6.2013

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis ... 3

Abkürzungsverzeichnis ... 6

1 Einleitung ... 8

1.1 Forschungsgeschichte, Anatomie, Funktion ... 8

1.1.1 Heutiger Kenntnisstand ... 9

1.1.2 Anatomie, Aufbau und Feinstruktur ... 9

1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms ... 10

1.3 Ätiologie ... 11

1.3.1 Alter ... 11

1.3.2 Ethnische Gruppenzugehörigkeit ... 12

1.3.3 Ernährung ... 12

1.3.4 Familiäre Belastung ... 12

1.3.5 Hormone ... 13

1.3.6 Lokale entzündliche Prozesse ... 13

1.4 Diagnostik, Tumornachweis ... 14

1.4.1 Diagnostik und Stadieneinteilung ... 14

1.4.2 DRU – Digitale rektale Untersuchung ... 14

1.4.3 PSA – Prostata spezifisches Antigen ... 15

1.4.4 PSA-Dichte, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, PSA-Quotient ... 15

1.4.5 Bildgebende Verfahren ... 17

1.5 Pathologie und Klassifikation des Prostatakarzinoms ... 18

1.5.1 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms ... 18

1.5.2 Tumortypisierung ... 19

1.5.3 Grading ... 19

1.6 Prognose ... 23

1.6.1 Staging ... 23

1.6.2 Prognosebeurteilung ... 23

1.7 Therapie ... 25
1.7.1 Kurative Therapie ... 25
1.7.2 Palliative Therapie ... 28
2 Aufgabenstellung ... 30
3 Material und Methoden ... 31
3.1 Strahlentherapie in IMRT-Technik – Patientenselektion ... 31
3.2 Technik, Hardware, Software ... 31
3.3 Qualitätssicherung ... 32
3.3.1 Klinische Qualitätssicherung ... 32
3.3.2 Physikalische Qualitätssicherung ... 34
3.4 Bestrahlung ... 34
3.5 Nachsorge ... 35
3.6 Definition des biochemischen Rezidivs ... 35
3.7 Ausgangskollektiv ... 35
3.8 Risikogruppenbildung ... 35
3.9 Datenanalyse ... 36
3.10 Fragebogen ... 36
3.11 Systematische Literaturanalyse ... 37
3.12 Statistik ... 37
3.13 Software ... 37
4 Ergebnisse ... 38
4.1 Patientengut ... 38
4.1.1 Altersverteilung ... 38
4.1.2 Risikoparameter ... 38
4.1.3 Follow-Up ... 39
4.2 Rezidivanalyse ... 40
4.2.1 Biochemisches Rezidiv ... 40
4.2.2 Metastasenfreies Überleben ... 45
4.2.3 Krebssspezifisches Überleben, Gesamtüberleben ... 45
4.3 Toxizitäten ... 46
4.3.1 Urogenitale Toxizität ... 46

4.3.2 Gastrointestinale Toxizität 49

4.3.3 Sexualfunktion 51

5 Diskussion 52

5.1 Technische Entwicklung der externen Radiotherapie und Dosiseskalation 52

5.1.1 Technische Entwicklung der externen Radiotherapie 52

5.1.2 Dosiseskalation und biochemisch rezidivfreies Überleben 53

5.1.3 Biochemisches Rezidiv – eigene Daten 57

5.1.4 Metastasenfreies Überleben, krebspezifisches Überleben, Gesamtüberleben 59

5.2. Toxizitäten 60

5.2.1 Literaturdaten 60

5.2.2 Toxizität – eigene Daten 63

5.3 Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion 66

6. Zusammenfassung 67

Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-Conformal Radiotherapy
Abb.	Abbildung
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
bNED	biochemical No Evidence of Disease
BPH	Benigne Prostata Hyperplasie
CCM	Campus Charité Mitte
CSS	Cancer Specific Survival
CT	Computertomografie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Clinical Target Volume, klinisches Zielvolumen
dMLC	dynamic Multi Leaf Collimator
DRE	Digital Rektale Exploration
DRR	Digitally Reconstructed Radiography
DRU	Digital Rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EPI	Electronic portal image
fPSA	freies PSA
FU	Follow-Up
GI	gastrointestinal
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
G-PSA	Gesamt-PSA
GS	Gleason-Score
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate

IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
iPSA	initialer PSA-Wert
IPSS	International Prostate Symptom Score
LDRBT	Low-Dose-Rate Brachytherapy
LH-RH	Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon
LMC	Leaf Motion Calculator
MFS	Metastases Free Survival
MLC	Multi Leaf Collimator
MRT	Magnetresonanztomografie
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York
NW	Nebenwirkungen
OS	Overall Survival
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PIN	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
pLAE	pelvine Lymphadenektomie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSADT	PSA Doubling Time
PTV	Planning Target Volume, Planungszielvolumen
RILIT	Radiotherapy-induced lower intestinal toxicity
RPP	Radikale Perineale Prostatektomie
RRP	Retropubische Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie, Bestrahlung
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
sMLC	segmented Multi Leaf Collimator
Tab.	Tabelle
Tc-99	Technetium 99
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UG	urogenital
UICC	Union international contre le cancer

1 Einleitung

1.1 Forschungsgeschichte, Anatomie, Funktion

Die erste anatomische Charakterisierung der Prostata erfolgte ca. 300 v. Chr. durch den Griechen Herophilos von Chalkedon. Etymologisch leitet sich das Wort von „parastatus glandulus“ ab (altgriech.: προστάτης, prostátēs – Vordermann; lat.: Prostata – die Vorstehende), einem Begriff mit dem der antike Arzt, Rufus von Ephesus ca. 100 v. Chr. versuchte, die Nebenhoden zu beschreiben[1]. Anatomische Abflusshindernisse im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) als Ursache des Harnverhalts wurden erstmals von dem Ägypter Helidoros ca. 120-150 n. Chr. charakterisiert. Zweihundert Jahre später beschrieb der Grieche Oreibasios erstmals Blasenhalsveränderungen, die nach heutiger Einschätzung am ehesten mit dem Befund eines Prostatakarzinoms vereinbar sind.

Die ersten nachweislichen Bilder des Organs entstanden erst Jahrhunderte später durch den flämischen Anatom und Illustrator Andreas Vesalius. In seinem Werk „Tabulae anatomicae“, aus dem Jahr 1538, zeigen Illustrationen die Prostata als Bestandteil des Urogenitalsystems.

Abbildung 1: Darstellung des Urogenitaltraktes, Andreas Vesalius.

Der französische Chirurg Ambroise Paré (1510-1590) machte die ersten genauen Aussagen über ihre Lage zu den Ductuli ejaculatorii und ihre Rolle bei der Ejakulation. 1605 räumte der Schweizer Anatom Caspar Bauhin (1560-1624) der Prostata in seinem Werk „Theatrum Anatomicum infinitis locis auctum“ einen angemessenen Platz ein – wissend um die für die Physiologie der maskulinen Ejakulation essentielle exkretorische Funktion der Vorsteherdrüse. Die erste genaue anatomische und physiologische Beschreibung erfolgte ca. 1668 durch den Niederländer Reinier De Graaf.

1761 beschrieb Giovanni Batista Morgagni in seinem Hauptwerk „De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis“ ausführlich die benigne Prostatahyperplasie. Der Begriff des Adenoms als eindeutig benigne glanduläre Gewebsvermehrung fand erst im Jahr 1841 durch den Pariser Chirurgen A.-A.-L.-M. Velpeau – im Rahmen der Veröffentlichung seines Werkes „Leçons orales de Clinique chirurgicale“ – Eingang in die chirurgische Terminologie. Die erste Prostatektomie zur Behandlung des Prostatakarzinoms wurde schließlich 1889 durch Vincenz Czerny in Heidelberg durchgeführt.

1.1.1 Heutiger Kenntnisstand

Nach heutiger Erkenntnis bildet die Prostata mit Testes, Epididymis, Vesiculae seminales und den Glandulae bulbourethrales eine funktionelle Einheit und ist zusammen mit den Bläschendrüsen verantwortlich für die Ejakulation.

Die gesunde Prostata ist etwa kastaniengroß und erreicht bei Geschlechtsreife ca. 3 cm Länge, 4 cm Breite und 2 cm Dicke und geht anatomisch enge Beziehungen zu ihren Nachbarorganen ein. Die Apex prostatae liegt dem Diaphragma urogenitale auf. Die Basis prostatae ist dem Blasengrund zugewandt. Dort mündet der Urethraabgang in die Prostata, welche die Pars prostatica urethrae auf einer Länge von ca. 3,5 cm zirkulär umschließt. Ventral fixiert das Ligamentum puboprostaticum die Prostata an die Symphyse, die Facies posterior prostatae grenzt an die Vorderwand des Rektums.

1.1.2 Anatomie, Aufbau und Feinstruktur

Die Prostata ist ein parenchymatöses Organ. Gebildet wird das Parenchym durch ca. 30-40 tubuloalveoläre Drüsen, die in ein fibromuskuläres Stroma eingebettet sind. Die Mündung der einzelnen Drüsen liegt nahe dem Colliculus seminalis der Urethra. Nach ihrer Vereinigung mit den Ausführungsgängen der Bläschendrüsen münden hier auch die Samenleiter als Spritzgänge. Arteriell versorgt wird die Prostata durch Äste der Aa. rectalis media, vesicalis inferior et pudenda interna, venös drainiert durch Anschlussvenen an den Plexus vesicoprostaticus – der wiederum anastomosiert über die Vv. vesicales mit der V. iliaca interna. Der Lymphabfluss erfolgt über die regionären Beckenlymphknoten.

Die vegetative Innervation der Prostata erfolgt sympathisch über Fasern des Plexus prostaticus, der aus dem Plexus hypogastricus inferior hervorgeht. Nervenäste aus dem Sakralmark bilden den parasympathischen Anteil.

Nach der Einteilung von McNeal wird die Prostata in vier anatomische Zonen unterteilt. Erstens in die periphere Zone, welche ca. 70 % des Prostatavolumens ausmacht und den postero-inferioren Anteil bildet. Zweitens in die Zentralzone, mit anteilig bis zu ca. 25 % des Prostatavolumens. Sie enthält die Ductus ejaculatorii und gilt als Entstehungsort entzündlicher Prozesse. Drittens in die Transitionalzone – sie umfasst ca. 5-10 % des Prostatavolumens, besteht aus zwei Seitenlappen und ist zusammen mit den periurethralen Drüsen Entstehungsort der BPH. Viertens in die anteriore Zone. Diese bildet mit 5 % den kleinsten Anteil der Prostata und besteht in erster Linie aus fibromuskulärem Gewebe ohne glanduläre Strukturen. Das Drüsenepithel der Prostata ist zwei- bis mehrreihig. Die Form dieser Epithelzellen wird zum einen von ihrer sekretorischen Aktivität und zum anderen von der hormonellen Regulation und dem Alter des Mannes determiniert. Sie können eine hochprismatische, isoprismatische oder flache Form annehmen. Der Zellumsatz wird durch regenerative Basalzellen gewährleistet, welche zwischen den hochprismatischen Zellen liegen. Diese hochprismatischen Zellen übernehmen die eigentliche exokrine Funktion, indem sie ihr Sekret in Form von Sekretgranula und -vakuolen an der Zellkuppe in die Drüsenausführungsgänge abgeben.

1.2 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Adenokarzinom der Prostata ist in den Industrienationen der häufigste maligne Tumor des Urogenitaltraktes und zudem der am häufigsten diagnostizierte viszerale Krebs des Mannes. Allein in Deutschland werden für das Jahr 2012 über 62.000 neudiagnostizierte Prostatakarzinome erwartet. Insgesamt beträgt der Anteil des Prostatakarzinoms bei den malignen Neubildungen beim Mann 25,4 %. Bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen stand das Prostatakarzinom 2006 mit 10,1 % in Deutschland an zweiter Stelle (nach dem Bronchialkarzinom). Dies entspricht etwa 11.400 Männern, die pro Jahr an Prostatakrebs versterben. Weltweit steht das PCa an dritter Stelle, hinter der Mortalität des Kolonkarzinoms (11,8 %) und der des Bronchialkarzinoms (26,0 %)[2].

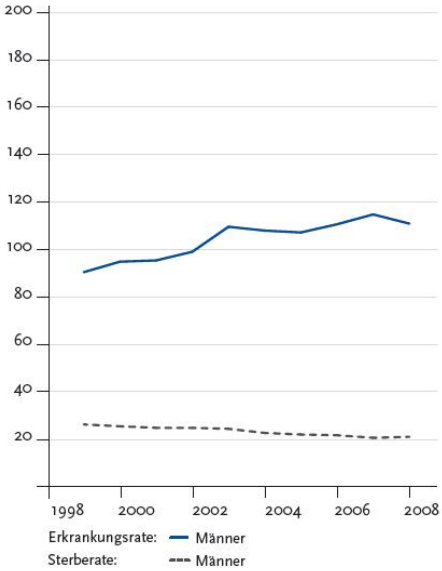


Abbildung 2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms, Krebs in Deutschland 2007/08, 8. Ausgabe 2012: Robert Koch-Institut.

Das PCa ist vorwiegend eine Erkrankung des Seniums. Erkrankungen treten selten vor dem 50. Lebensjahr auf. Der Häufigkeitsgipfel für eine Erkrankung an einem PCa liegt zwischen der 7. und 8. Lebensdekade[3]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem PCa zu erkranken, beträgt für Männer unter 39 Jahren 1:10.000, für Männer zwischen 40 und 59 Jahren schon 1:103 und für Männer zwischen 60 und 79 Jahren 1:8[4].

Eine klinische Manifestation zeigt sich meist bei Männern über 50 Jahren in 10 %, bei über 80-jährigen in 20 % der Fälle. Es wird davon ausgegangen, dass bei etwa 20 % aller Männer in der fünften Lebensdekade ein Autopsiekarzinom im Falle einer histologischen Untersuchung nachweisbar wäre[5].

Autopsiestudien belegen mit 59 % in der Gruppe der 70-jährigen und sogar 64 % in der Gruppe der 80-jährigen eine noch höhere Prävalenz[6]. Durchschnittlich beträgt das prognostizierte Lebenszeitrisiko eines Neugeborenen der westlichen Welt Prostatakrebs histologisch nachzuweisen 42 %, die klinische Krankheit zu entwickeln, also symptomatisch zu werden 9,5 %, an ihr zu versterben 3,2 %[7].

Chodak et al. errechneten in einer Metaanalyse ein 87-prozentiges tumorspezifisches Überleben nach zehn Jahren bei gut differenzierten Prostatakarzinomen (WHO Grad I) im Stadium T1/T2 gegenüber einem 34-prozentigen tumorspezifischen Überleben bei schlecht differenzierten Tumoren (WHO Grad III)[8]. Seit Ende der 1980er Jahre stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms stetig an. Verantwortlich für diese Entwicklung sind vor allem verbesserte Screeningverfahren, insbesondere die Einführung der PSA-Untersuchung. Mit dieser Entwicklung konnte gleichzeitig eine Verschiebung hin zu früheren Krankheitsstadien bei Erstdiagnose, sowie ein Absinken des statistischen Erkrankungsalters beobachtet werden[9] – dieses liegt derzeit bei durchschnittlich 69 Jahren. Trotz steigender Inzidenzraten verzeichnen die Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms seit Mitte der 1990er Jahre einen kontinuierli-

chen Rückgang. Befürworter des PSA-Screenings machen hierfür die vermehrte Anwendung der PSA-Wert-Bestimmung verantwortlich[10 11]. Gegner des flächendeckenden PSA-Screenings führen allerdings an, dass der Rückgang der Mortalität sowohl in Gegenden mit flächendeckendem PSA-Screening als auch in Gegenden mit geringer Anwendung des PSA-Screenings stattfindet[12]. Insoweit ist anzunehmen, dass neben verbesserten Diagnosemöglichkeiten auch die therapeutischen Fortschritte in der PCa-Behandlung eine wesentliche Rolle spielen. Laut Landis et al. erhöhte sich von 1979 bis 1995 die Zahl der Erkrankten in den USA von 64.000 auf 244.000. Diese Steigerung um 400 % ließ sich in Deutschland so nicht beobachten. 1995 wurden in Deutschland 20.000 Prostatakarzinome neu diagnostiziert, nachdem 1991 nur 16.000 Männer erkrankt waren[13 14]. Diese Unterschiede erklären sich offenbar teilweise durch eine unterschiedliche Aggressivität der Früherkennungsprogramme. Nach Jahren anhaltender Anstiege von 1988 bis 1992, dem Zeitraum nach Einführung der PSA-Tests, pendelte sich die Rate der Neuerkrankungen seit ca. 1995 bei 140/ 100.000 ein.

1.3 Ätiologie

1.3.1 Alter

Das Patientenalter stellt den hauptsächlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms dar. Nur in Ausnahmefällen findet sich ein Prostatakarzinom vor dem 40. Lebensjahr. Die Inzidenz steigt dann, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, mit zunehmenden Lebensjahren an und erreicht in der neunten Lebensdekade ein stabiles Plateau, was für die Mortalität und die Inzidenz gleichermaßen gilt[15].

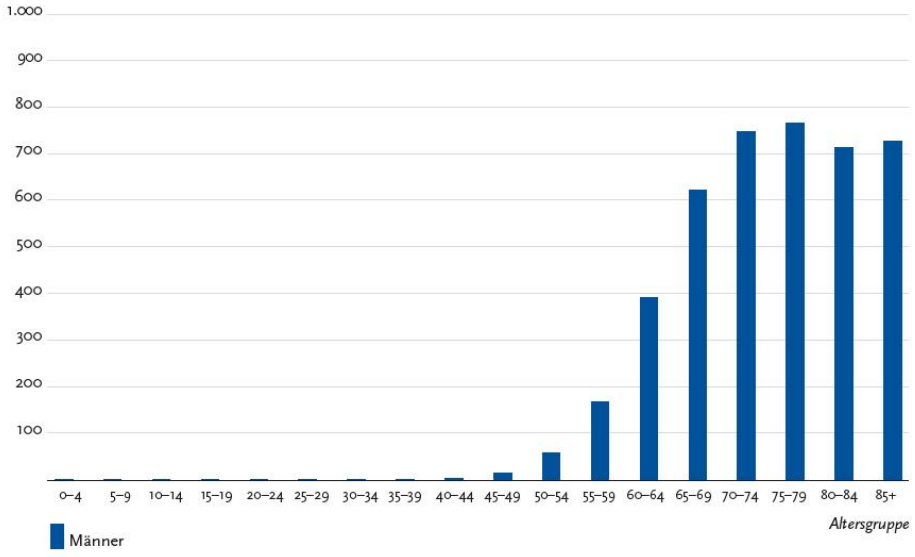


Abbildung 3: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland. Neuerkrankungen pro100.000 in Altersgruppen, Krebs in Deutschland 2007/08, 8. Ausgabe 2012: Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

1.3.2 Ethnische Gruppenzugehörigkeit

Obwohl sich das Entwicklungsrisiko histologischer Indizien relativ konstant auf die Staaten verteilt, besteht eine beträchtliche Vielfalt in den Hinweisen der Inzidenz und der Mortalität unter den verschiedenen Ethnien weltweit und insbesondere innerhalb der USA. Die höchsten Inzidenzraten weist Skandinavien auf. Hier ist das PCa auch die hauptsächliche krebsbedingte Todesursache des Mannes. Die niedrigsten Inzidenzraten zeigen sich in Asien. Innerhalb der USA ist sowohl die Inzidenz- als auch die Mortalitätsrate bei US-Afroamerikanern am höchsten[16].

US-Afroamerikaner aller Altersklassen haben in den USA ein um ca. 1,5-2fach höheres Risiko, an einem PCa zu erkranken als weiße US-Amerikaner in der gleichen geographischen Region, selbst dann, wenn die Daten bezüglich des sozioökonomischen Status bereinigt sind[17]. Auch werden bei US-Afroamerikanern bei Diagnosestellung fortgeschrittenere Tumore und kürzere Überlebenszeiten beobachtet. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt für alle Stadien des Prostatakarzinoms für US-Afroamerikaner ca. 62 % und für weiße US-Amerikaner ca. 72 %.

1.3.3 Ernährung

Epidemiologische Studien haben ihren Fokus verstärkt auf die Ernährung gerichtet, nachdem sich zeigte, dass in den USA lebende asiatische Migranten mit zunehmender Anpassung an westliche Essgewohnheiten, höhere PCa-Raten haben als ihre Vergleichsgruppen in den jeweiligen Heimatländern[18]. Im Wesentlichen unterscheidet sich die westliche Ernährung von der traditionellen asiatischen Ernährung in einer hohen Fettaufnahme bei geringem Sojakonsum[19]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch bestimmte Nahrungsbestandteile die Produktion von Geschlechtshormonen angeregt werden könnte. Die ernährungsbedingte Fettaufnahme steht in Verbindung mit einer erhöhten Produktion von Androgenen und Östrogenen, eine vegetarische Ernährung dagegen mit einem niedrigeren Hormonspiegel. Dabei zeigte sich, dass Nahrungsfett, rotes Fleisch und Milchfett sowie faserarme Kost als eindeutige alimentäre Risikofaktoren zu betrachten sind[20]. Es zeigte sich zudem, dass sich das relative Inzidenzrisiko bei fettreicher Ernährung um den Faktor 1.6-1,9 erhöht. Auch wurde die protektive Wirkung von Sojaprodukten umfassend untersucht[21]. Der schützende Effekt wird Isoflavon zugeschrieben, einem pflanzlichen Wirkstoff der Sojabohne. Isoflavon weist eine schwächende Wirkung gegen Östrogene, Antiöstrogene sowie antioxidative Effekte auf und hat dadurch eine protektive Wirkung gegen das Fortschreiten des Prostatakarzinoms. Hierdurch ergibt sich ein naheliegender Erklärungsansatz für den oben beschriebenen Inzidenzanstieg unter den in westliche Länder emigrierten Asiaten. Weitere signifikant wirksame pflanzliche Wirkstoffe sind Genistein und Daidzein, die im Tierversuch eine Wachstumsverlangsamung von PCa-Krebszellen zeigten[22].

1.3.4 Familiäre Belastung

Als weiterer Risikofaktor gilt eine positive Familienanamnese. In einer Reihe von Untersuchungen wurde eine familiäre Häufung von Prostatakarzinomen gezeigt[23].

So besteht ein 2,2fach erhöhtes Risiko bei Männern, bei denen ein männlicher Verwandter I. Grades, also der Vater oder ein Bruder, an einem PCa erkrankt war. Das relative Risiko stieg auf das 4,9fache an, wenn zwei oder mehr Verwandte I. Grades erkrankt waren. Bei drei Verwandten I. Grades stieg das Erkrankungsrisiko bereits um das 11fache an. Bei männlicher Verwandtschaft II. oder niedrigeren Grades fiel das Erkrankungsrisiko dagegen niedriger aus[24]. Die chromosomale Analyse familiärer Prostatakarzinome führte zur Identifizierung von vier genetischen Mutationen, den sogenannten „major susceptibility genes“. Diese zeichnen sich durch eine hohe Penetranz für eine Prädisposition zum PCa aus. Drei dieser Genloci befinden sich auf Chromosom 1 in den Regionen 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP) und 1p36 (CAPB). Das vierte Gen befindet sich auf dem X-Chromosom in der Region Xq27-28. Des Weiteren werden mögliche Effekte sogenannter "minor susceptibility genes", prädisponierender Gene mit geringer Penetranz, diskutiert[25].

1.3.5 Hormone

Es gilt als erwiesen, dass Hormone auf verschiedene Weise in die Regulation des Zellzyklus, die Proliferation, die Apoptose oder auch die Metastasierung von Tumorzellen einwirken. Dennoch herrscht Dissens über das Ausmaß hormoneller Einflüsse – wie den des Testosteronspiegels – als Ursache für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Die These, dass das Prostatakarzinom auf dem Boden einer hormonellen Mitbeteiligung entsteht, wird durch die Beobachtung unterstützt, dass zu seiner Entstehung der Hormonstoffwechsel intakt sein muss – präpubertär kastrierte Männer, Patienten mit adrenogenitalem Syndrom oder Pseudohermaphroditen entwickeln kein PCa[26]. Auch gilt als gesichert, dass das Tumorleiden auf der funktionellen und der morphologischen Androgenabhängigkeit der Prostata beruht. Aber nur in ca. 80 % der Fälle ist eine primäre Hormonabhängigkeit des Tumorwachstums vorhanden. Ein Rückfall kann durch weitere hormonelle Maßnahmen kaum beeinflusst werden[27], der Kranke stirbt an einem hormonresistenten Tumor[28]. Wachstumsraten des Karzinoms können durch eine Hormontherapie, z. B. in Form einer Androgensuppression, beeinflusst werden[29]. Noble et al. zeigten im Tierversuch mit NB-Ratten[30], dass sich durch eine Langzeitgabe von Testosteron und Östrogen die Rate an Adenokarzinomen in der Prostata steigern ließ.

1.3.6 Lokale entzündliche Prozesse

In der derzeit gebräuchlichen Theorie der Pathogenese des Prostatakarzinoms wird zwischen einer ersten nichtandrogen-sensitiven und einer zweiten androgen-sensitiven Phase unterschieden. In Phase 1 werden für das Entstehen einer proliferativen inflammatorischen Atrophie sowohl spezifische Mutationen als auch Sauerstoffradikale und verschiedene Karzinogene verantwortlich gemacht. Bei diesem Prozess spielen chronische Entzündungsreaktionen eine wesentliche Rolle. Zusätzliche epigenetische Inaktivierungen bestimmter Gene führen dann zu einer prostatischen intraepithelialen Neoplasie. Ist dieser Schritt erreicht, beginnt Phase 2 und die weitere Entwicklung des Prostatakarzinoms wird als androgen-sensitiv bezeichnet[31].

Diese Theorie stützt die Hypothese, dass zum einen sexuell übertragbare Erkrankungen und zum anderen entzündliche Erkrankungen wie die Prostatitis mit dem erhöhten Risiko der PCa-Entstehung kausal verknüpft sind. Die Odds-Ratio sämtlicher Geschlechtskrankheiten in Verbindung mit einem Prostatakarzinom beträgt 1,48, die einer Prostatitis 1,6[32 33].

1.4 Diagnostik, Tumornachweis

1.4.1 Diagnostik und Stadieneinteilung

Es gibt weder eine effektive Prävention noch steht eine kurative Therapie für das fortgeschrittene PCa zur Verfügung. Deshalb ist die Früherkennung des Tumors im organbegrenzten bis lokal fortgeschrittenen Stadium essenziell für eine kurative Therapie. Wird ein Prostatakarzinom aufgrund seiner klinischen Symptome diagnostiziert, so handelt es sich dabei in den meisten Fällen bereits um weit fortgeschrittene Stadien. Der Primarius per se verursacht nur selten Beschwerden; diese manifestieren sich dann in Form von Obstruktion oder Hämaturie. Häufiger sind es Metastasen, die – beispielsweise durch Knochenschmerzen – klinischen Verdacht erregen[34].

1.4.2 DRU – Digitale rektale Untersuchung

Neben der Anamnese und der allgemeinen körperlichen Untersuchung bildet die digitale rektale Untersuchung die Grundlage der Basisdiagnostik. Sie sollte stets nach der Blutentnahme für den PSA-Wert durchgeführt werden, da so eine Messwertverfälschung durch Manipulation am Organ verhindert werden kann. Die zu bewertenden Parameter sind neben Größe und Konsistenz der Prostata auch Abgrenzbarkeit, Oberflächenbeschaffenheit, Druckschmerz und eine etwaige Induration. Jede Art von isolierten Knoten und Verhärtungen, aber auch eine inhomogene Oberfläche sind bis zur Widerlegung als suspekt anzusehen. Eine artdiagnostische Unterscheidung entsprechend einer definitiven Dignitätsbeurteilung ist durch die digitale-rektale Untersuchung nicht möglich[35]. Anzumerken ist, dass die DRU allein die rektumnahe periphere Zone der Prostata erfasst. Tumore der lateralen peripheren Zone oder der Transitionalzone werden nicht bemerkt. Zudem entziehen sich zumeist Tumore mit einem Volumen von <0,5 ml der Untersuchung[36]. Auch ist die DRU stark von der Erfahrung des Untersuchers und dessen subjektiver Einschätzung abhängig. So geben verschiedene prospektive Studien die Sensitivität der DRU für die Diagnose eines organbegrenzten Prostatakarzinoms mit 60-92 %, die Spezifität mit 48-89 % an[37]. Der weitaus größere Anteil von ca. 60-70 % aller palpatorisch diagnostizierten Prostatakarzinome weist bereits ein extraprostatisches Wachstum auf[38].

1.4.3 PSA – Prostata spezifisches Antigen

Der aussagekräftigste Tumormarker des Prostatakarzinoms ist das PSA, eine Glykoprotein-Serin-Protease, deren physiologischer Effekt, als lysosomales Enzym, in der Verflüssigung des Ejakulats besteht. Bereits 1973 wurde das PSA von Li und Beling im Seminalplasma nachgewiesen[39] und im Prostatagewebe erstmalig 1979 durch Wang et al.[40] isoliert. Gebildet wird das PSA in den sekretorischen Epithelzellen der Prostata. Allerdings ist es auch in den Vakuolen gesunder Drüsenzellen nachweisbar, sodass es sich weniger um einen karzinomspezifischen, als vielmehr um einen organspezifischen Marker für Prostatagewebe handelt. Eine erhöhte PSA-Konzentration weist lediglich auf Veränderungen des Prostatagewebes hin, ohne deren Dignität zu spezifizieren. Die Seminalplasmakonzentration schwankt zwischen 0,3 und 3 mg/ml, die Serumkonzentration beträgt etwa 1/ 1000 000 dieses Wertes. Der überwiegende Teil des PSA im Blut liegt in einem stabilen gebundenen Verhältnis mit Antiproteasen vor – 55-95 %; nur 5-45 % sind als freies PSA nachweisbar.

Wie die meisten Organe verfügt auch die Prostata über eine Blut-Organ-Schranke. Wird diese durchbrochen, wie beispielsweise beim PCa, kommt es zu einem pathologischen Anstieg der PSA-Konzentration im Serum. Eine solche Situation kann aber auch bei der benignen Prostatahyperplasie oder bei inflammatorischen Prozessen auftreten. Bei benignen Veränderungen der Prostata ist das Verhältnis aus freiem PSA zu gebundenem PSA höher als bei Karzinomen[41]. Falsch hohe pathologische PSA-Konzentrationen können durch iatrogene Manipulation wie Zystoskopie, Koloskopie oder urethrale Katheterisierung bedingt sein[42]. Eine DRU führt nur zu einer geringen PSA-Erhöhung von durchschnittlich 0,4 ng/ml und ist selten ursächlich für falsch hohe pathologische Werte[43]. Weitere Ursachen für falsch pathologische PSA-Konzentrationen sind Entzündungen, Harnverhalt, Traumata oder sexuelle Aktivität. Nach einer Prostatastanzbiopsie normalisiert sich der PSA-Wert nach etwa vier Wochen.

Falsch niedrige PSA-Konzentrationen können durch eine antiandrogene Therapie, wie die Behandlung mit Finasterid oder anderer 5α-Reduktase-Inhibitoren ausgelöst werden. Eine Therapie mit Finasterid über 12 Monate führt zur Halbierung der PSA-Konzentration[44]. Weitere Ursachen falsch niedriger PSA-Konzentrationen sind Voroperationen an der Prostata, wie beispielsweise die TURP oder die Adenomektomie. Deshalb ist bei der Planung jeder Diagnostik der für die PSA-Bestimmung richtige Zeitpunkt zu wählen.

1.4.4 PSA-Dichte, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, PSA-Quotient

1.4.4.1 PSA-Dichte

Eine Karzinomzelle produziert im Vergleich zu einer gesunden Epithelzelle etwa zwanzigmal so viel PSA, wodurch das Serum-PSA zum Tumorvolumen proportional ansteigt.

Durch die formelle Berechnung der PSA-Dichte versucht man, zwischen einer eher durch ein Karzinom und einer eher durch ein Adenom bedingten PSA-Erhöhungen zu unterscheiden.

Ab einem Prostatavolumenquotienten über 0,15 ist die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms erhöht. In großen Studien wurde jedoch gezeigt, dass 50 % der Karzinome bei Verwendung der PSA-Dichte im Bereich von 4-10 ng/ml nicht gefunden werden[45]. Bei Patienten mit großer Prostata und PSA-Werten von 4-10 ng/ml ist bei initial negativer Stanzbiopsie die PSA-Dichte jedoch ein nützlicher Parameter, um weitere Stanzbiopsien zu vermeiden[46].

1.4.4.2 PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

Auch die PSA-Anstiegsrate wird mit dem Risiko für Prostatakrebs in Verbindung gebracht. Die Beobachtung der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit eignet sich somit besonders für Patienten mit niedrigen PSA-Werten und für Patienten nach negativer Stanzbiopsie[47]. Daher könnten wiederholte PSA-Messungen bei asymptomatischen Männern dazu beitragen, schon bestehende und potentiell heilbare Karzinome zu entdecken[48]. Mit Hilfe von drei PSA-Bestimmungen (PSA_{1-3}) innerhalb von zwei Zeitabschnitten (t_{1-2}) kann die PSA-Anstiegsrate berechnet werden. Zwischem dem ersten und dem letzten PSA-Wert sollen hierbei nicht mehr als zwei Jahre und nicht weniger als sechs Monate liegen. Als karzinomverdächtig gilt ein Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr, beziehungsweise von über 20 % innerhalb eines Jahres[49].

1.4.4.3 Quotient aus fPSA und G-PSA

Das Serum-PSA liegt zu etwa 55-95 % in gebundener und zu 5-45 % in freier Form vor. Kommt es zu Gewebsveränderungen ändert sich dieses Verhältnis, wobei es bei benignen Veränderungen höher ist als bei Karzinomen. So kann durch die Berechnung dieses Verhältnisses, durch die Bestimmung und Quotientenbildung des freien und des Gesamt-PSA, die PSA-Spezifität verbessert werden[50]. Es zeigte sich, dass ein Schwellenwert des fPSA zwischen 14 % und 25 % bei einer Sensitivität von 71-95 %, 19-64 % unnötiger Biopsien ersparen kann[51].

1.4.4.4 PSA-Verdoppelungszeit

Die PSA-Verdopplungszeit ist ein hilfreicher Parameter, um die Prognose eines biochemischen Rezidivs, im Sinne potentieller Hinweise auf Metastasierung nach einer kurativer Therapie, zu beurteilen[52]. Genaue Berechnungen werden mit mehreren – über maximal 12 Monate gemessenen – PSA-Werten erreicht.

1.4.4.5 Neue Biomarker – Prostate Cancer Antigen 3

Nach gegenwärtigem Stand der Forschung ist das Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3), im Gegensatz zum PSA, spezifisch für das Prostatakarzinom. Das PCA3 wird ausschließlich in Prostatagewebe exprimiert. Entartete Prostatazellen synthetisieren dabei etwa 60-100fach mehr PCA3-mRNA als normales Prostatagewebe.

Der Nachweis erfolgt über den Progensa™PCA3-Test, der auf der quantitativen Messung von PCA3mRNA im Initialurin nach Prostatamassage basiert. Der dabei ermittelte PCA3-Score zeigt das Risiko in einer Prostatabiopsie ein Karzinom nachzuweisen. Neben der Früherkennung wird gegenwärtig postuliert, dass PCA3 auch mit dem Tumorvolumen und dem Gleason-Score des Prostatakarzinoms korreliert. Erste Studien deuten an, dass der PCA3-Score in kleinen, weniger aggressiven Prostatakarzinomen, die möglicherweise einer aktiven Überwachung unterzogen werden können, niedriger ist als in großvolumigen, aggressiven Prostatakarzinomen, die therapiert werden sollten[53].

1.4.5 Bildgebende Verfahren

1.4.5.1 TRUS – Transrektaler Ultraschall

Das gebräuchlichste bildgebende Verfahren bei der Tumordetektion ist die hochauflösende transrektale Sonographie (TRUS). Die gesunde Prostata zeichnet sich durch ein homogenes Binnenecho aus. Multiple Verkalkungen sind Zeichen abgelaufener Entzündungen. Als typisch malignitätsverdächtige Zeichen dagegen gelten echoarme oder echoinhomogene Areale in der peripheren Zone, welche in 20-30 % der Fälle maligne Zellen aufweisen können – beweisend sind diese echoarmen Areale nicht.

1.4.5.2 Die TRUS-basierte Prostatabiopsie

1989 führte Hodge die systematische ultraschallgesteuerte Sextantenbiopsie ein[54]. Sie wurde rasch als Goldstandard angenommen, zeigte sich jedoch schnell als unzureichend. Das größte Defizit dieser Technik stellte die Vernachlässigung der peripheren Zone der Prostata dar, wo die meisten Karzinome ursprünglich entstehen[55].

Als Folge wurden viele verschiedene Biopsieschemata mit entsprechend unterschiedlichen Sensitivitätsraten hinsichtlich der Karzinomdetektion entwickelt. Mit kontinuierlicher Biopsiezahlerhöhung und zunehmender Einbeziehung der peripheren Zone stieg die Detektionsrate stetig an. Die Indikation zur Biopsie wird derzeit bei einem PSA von >4 ng/ml gestellt. Der heutige Biopsiestandard umfasst dabei mindestens 10-12 Biopsien der peripheren Zone im apikalen, zentralen und basalen Areal beider Prostatalappen und weist im Vergleich zur Sextantenbiopsie etwa 20-30 % höhere Detektionsraten auf[56]. Erbringt bei fortbestehendem Karzinomverdacht selbst eine zweite 10-12fach Biopsie, die sogenannte Re-Biopsie, keinen Karzinomnachweis, kann man eine Saturationsbiopsie anschließen. In diesem Fall werden 20 bis 30 Biopsien entnommen. Diese Methode deckt in bis zu 50 % aller vorher als tumorfrei eingestuften Patienten ein PCa auf[57]. Komplikationen wie Blutungen oder eine mögliche Prostatitis kommen trotz der erhöhten Biopsiezahl, nur in weniger als einem Prozent vor. Um mögliche Infektionen zu vermeiden erfolgt die prophylaktische Gabe eines oralen Antibiotikums.

1.4.5.3 CT und MRT

In den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) von 2011 wird die Beurteilung des lokalen Tumorstadiums mittels MRT als mögliche Option genannt[58]. Realität ist aber, dass sie ge-

genwärtig im Screening, in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms leider noch immer ungenügend sensitiv und zu unspezifisch ist. Die diagnostische Zuverlässigkeit einer CT-Untersuchung erreicht bezüglich des T-Stadiums lediglich 56 %[59]. Durch den Einsatz endorektaler Sonden (Hochauflösende Endorektal-MRT) werden die Sensitivität und Spezifität der Ergebnisse beider Untersuchungsmethoden nicht entscheidend verbessert[60]. Dennoch haben beide Verfahren bei bestimmten Befundkonstellationen ihre Berechtigung. In manchen Fällen, in denen der Verdacht auf ein organüberschreitendes Wachstum besteht, gelingt es nicht, Organinfiltrationen oder Lymphknotenvergrößerungen sonographisch auszuschließen oder zu bestätigen. Dann können CT und MRT wertvolle Zusatzinformationen liefern, die das weitere therapeutische Prozedere mitbestimmen.

1.4.5.4 Knochenszintigraphie und konventionelles Röntgen

Die Knochenszintigraphie ist die Methode der Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen, wobei die Routineanwendung durch den hohen Kostenaufwand begrenzt ist. Bei Anwendung von Technetium-99m als Tracersubstanz wird bezüglich der Metastasendetektion eine Sensitivität von nahezu 100 % erreicht[61]. Allerdings können sich hinter szintigraphisch auffälligen Knochenherden Zonen erhöhter osteoblastischer Aktivität, alte Frakturen, Arthritiden, Überlastungsreaktionen oder ein Morbus Paget verbergen. Daher müssen suspekte Befunde durch konventionelles Röntgen und gegebenenfalls durch eine MRT-Untersuchung weiter abgeklärt werden. Hierdurch können Foci metastatischer Zellaktivität dargestellt werden, noch bevor eine kortikale Knochendestruktion auftritt.

1.4.5.5 PET – Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) etabliert sich zunehmend in der PCa-Diagnostik. Auf der Suche nach effektiven Radiopharmaka für die PET-CT-Diagnostik von Prostataerkrankungen hat sich die Substanz Fluor-18-Cholin in klinischen Studien bewährt. Mit Hilfe dieses Tracers kann durch das PET-CT zuverlässig Prostatakrebsgewebe von der BPH, Prostatitiden und gesundem Prostatagewebe differenziert werden[62].

1.5 Pathologie und Klassifikation des Prostatakarzinoms

1.5.1 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms

Nach Mostofi et al. werden vier Kategorien des Prostatakarzinoms unterschieden[63]. Erstens das klinisch manifeste Karzinom, ein peripher gelegenes Prostatakarzinom. Es wird durch den rektalen Tastbefund diagnostiziert und histologisch durch Stanzbiopsie gesichert.

Ein suspekter Tastbefund in Kombination mit einem PSA-Serumwert >10 ng/ml gilt als sicherer Hinweis für die Diagnose. Zweitens das inzidentelle Karzinom, ein eher zufällig diagnostiziertes Prostatakarzinom innerhalb eines Resektionspräparates nach operativer Therapie einer BPH. Meist ist es ein zentral liegender Tumor. Drittens das okkulte Karzinom – es bleibt als Primarius klinisch unentdeckt. Diagnostiziert wird es erst nach Entdeckung von Metastasen. Viertens das latente Karzinom. Dieses Karzinom ist zu Lebzeiten des Patienten klinisch nicht manifest geworden und wird erst durch die Obduktion verifiziert.

Der Begriff des insignifikanten Prostatakarzinoms bezeichnet solche Karzinome, bei denen die daran erkrankte Patienten zu Lebzeiten keine Symptome der Krankheit zeigten und aufgrund anderer Ursachen verstarben.

1.5.2 Tumortypisierung

Um eine adäquate Therapie einleiten und eine korrekte Prognose abgeben zu können, muss jeder Tumor klassifiziert werden. Dies erfolgt durch Typing (Tumortypisierung) und Grading (Malignitätseinstufung). Hierzu wird bioptisch (durch Stanzbiopsie) oder operativ gewonnenes Gewebsmaterial (TURP) durch die Pathologie mikroskopisch untersucht und bewertet.

Nach der WHO-Klassifikation werden grundsätzlich benigne Tumore und Präkanzerosen von den malignen Tumoren der Prostata unterschieden. Zu den beiden erst genannten Gruppen zählen:

1. AAH (atypical adenomatous hyperplasia - atypische adenomatöse Hyperplasie) – verdächtiges Gewebe,
2. ASAP (atypical small acinar proliferation - atypische mikroazinäre Proliferation) – verdächtiges Gewebe,
3. LG-PIN (low grade-prostatic intraepithelial neoplasia - geringgradige prostatische intraepitheliale Neoplasie) – harmlose Veränderung,
4. HG-PIN (high grade-prostatic intraepithelial neoplasia - hochgradige prostatische intraepitheliale Neoplasie) – mögliche Präkanzerose.

Die malignen Tumoren werden nach ihrem Ursprung weiter eingeteilt in:

1. Epitheliale Tumoren – ausgehend von den Epithelzellen,
2. Sarkome – ausgehend von Muskel- oder Bindegewebszellen,
3. Sekundäre Tumoren – einwachsende Tumore aus Nachbarschaftsgebieten oder Metastasen anderer maligner Tumoren.

1.5.3 Grading

Ziel des Gradings (engl.: to grade – einstufen) ist es, die Unterschiede zwischen Karzinom und normalem Gewebe systematisch zu erfassen und damit den Malignitätsgrad zu bestimmen. Hierzu wurden verschiedene Grading-Systeme entwickelt. Mit Ausnahme des TNM-Gradings gelten sie nur für Adenokarzinome und berücksichtigen Gewebemuster und Zellbefunde in unterschiedlichem Ausmaß.

1.5.3.1 TNM-System (UICC 2002)

Das TNM-Klassifikationssystem wurde von der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) und vom American Joint Committee on Cancer Staging and End Results Reporting (AJCC) für die Klassifizierung von Karzinomen entwickelt. Hier werden Tumorgröße (T = Tumor), Befund der regionären Lymphknoten (N = Node) und Fernmetastasen (M = Metastasis) berücksichtigt. Die Einteilung erfolgt in hoch (G1), mäßig (G2) und schlecht (G3-4) differenzierte Prostatakarzinome. Die Tumorformel wird für jeden Einzelfall auf der Basis der TNM-Kategorien aufgestellt.

(T) Primärtumor:

pTX	=	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	=	Kein Anhalt für einen Primärtumor
pTis	=	Carcinoma in situ
T1a	=	Prostatakarzinom nachgewiesen in < 5 % des Materials einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP)
T1b	=	Prostatakarzinom nachgewiesen in > 5 % des Materials einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP)
T1c	=	Prostatakarzinom nachgewiesen durch eine Stanzbiopsie aufgrund einer Erhöhung des PSA-Wertes
T2a	=	Suspekter Tastbefund in weniger als der Hälfte eines Prostataseitenlappens (auch suspekter Befund im TRUS oder MRT)
T2b	=	Suspekter Tastbefund in mehr als der Hälfte eines Prostataseitenlappens (auch suspekter Befund im TRUS oder MRT)
T3a	=	Tumor breitet sich außerhalb der Prostatakapsel einseitig oder beidseitig aus
T3b	=	Tumor infiltriert die Samenblasen einseitig oder beidseitig
T4	=	Tumor infiltriert andere Organe im kleinen Becken (Blase, Rektum etc.)

(N) Lymphknotenbefund (Regionäre Lymphknotenmetastasen):

pNX	=	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	=	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	=	Regionäre Lymphknotenmetastasen

(M) Fernmetastasen:

MX	=	Das Vorliegen von Metastasen kann nicht beurteilt werden
M0	=	Keine Fernmetastasen
M1	=	Fernmetastasen
M1a	=	Fernmetastasen in nicht regionären Lymphknoten
M1b	=	Fernmetastasen in Knochen
M1c	=	Fernmetastasen anderer Lokalisationen

1.5.3.2 Tumorstadien

Die Vorgaben der UICC lassen sich in der Vielzahl möglicher Kombinationen, die sich aus der TNM-Klassifikation ergeben, zu vier Stadiengruppierungen zusammenfassen. Dadurch lassen sich alle entscheidenden Merkmale der Tumorklassifikation berücksichtigen und mit einer Wichtung versehen. So werden zum Beispiel alle Fälle, bei denen Fernmetastasen diagnostiziert wurden, unabhängig vom Stadium des Primärtumors und des Lymphknotenbefalls dem UICC-Stadium IV zugeordnet. Die Stadieneinteilung wird von der UICC aufgrund der Tumorformel vorgenommen.

UICC-Stadien	TNM-Stadien:		
Stadium 0:	Tis	N0	M0
Stadium I:	T1	N0	M0
Stadium II:	T2	N0	M0
Stadium III:	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Stadium IV:	T4	N0, N1	M0
	T1-T4	N2, N3	M0
	T1-T4	N1-N3	M1

Die UICC-Klassifikation sieht neben der präoperativen klinischen Klassifikation die postoperative Klassifikation des Pathologen (pTNM-Klassifikation) vor, durch die eine Abänderung der klinischen Klassifikation möglich wird. Die klinische Klassifikation bildet die Grundlage für die Therapieplanung, während der pathologischen Klassifikation auch eine prognostische Bedeutung zukommt.

1.5.3.3 Histologisches Grading nach WHO

Das histologische Grading erfolgt anhand der Beurteilung von drüsiger Differenzierung und Kernaplasie.

Drüsige Differenzierung

GX = Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden

G1 = Einfache (kleine oder große) Drüsen, z.T. mit papillären Strukturen

G2 = Verschmolzene Drüsen und kribriforme Muster

G3-4 = Nur wenig oder abortive Drüsenbildung (Fehlt die Drüsenbildung völlig, liegt ein undifferenziertes Karzinom vor.)

Kernanaplasie (Größe und Gestalt der Kerne, Chromatinverteilung, Nukleolen)

G1 = Gering

G2 = Mäßig

G3-4 = Stark

Gesamtbeurteilung: Einordnung in G1, G2 oder G3-4 nach dem ungünstigsten Grad bei A oder B, z. B.: Tumor mit drüsiger Differenzierung G1 und Kernanaplasie G2 wird definitiv als G2 eingestuft.

1.5.3.4 Gleason-Score

Der Gleason-Score wurde nach dem amerikanischen Arzt Dr. Donald Gleason benannt. Er fand im Jahr 1974 durch die mikroskopische Beobachtung an zahllosen Gewebeproben heraus, dass Prostatakrebszellen Eigenschaften aufweisen, die Aufschluss über die Aggressivität der Erkrankung geben. Das Gleason-Grading basiert auf der Bewertung des Wachstumsmusters des Karzinoms, wobei Drüsenform, Drüsengröße, Drüsenabstand, Herdgrenze und der Grad der Stromainvasion in die Beurteilung eingehen. Die Bewertung erfolgt mit Punkten von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (sehr niedrig differenziert). Da sich in einem Tumor meist mehrere Wachstumsmuster nachweisen lassen, werden jene bewertet, welche den größten und zweitgrößten Anteil des Karzinoms darstellen und ihre Punktzahlen addiert. Daraus ergeben sich Summen von 2 (1+1) bis 10 (5+5), dem sogenannten Gleason-Score – wobei die Summe 2 Tumore als minimal aggressiv und die Summe 10 Tumore als höchst aggressiv einordnet.

1.5.3.5 Pathologisch-urologischer Arbeitskreis Prostatakarzinom

Im deutschsprachigen Raum wird gelegentlich auch noch die Einteilung nach den Empfehlungen des „Pathologisch-urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom" vorgenommen. Diese Einteilung berücksichtigt in einer Punkteskala sowohl strukturelle Gesichtspunkte wie auch zytologische Kriterien. Es ergeben sich drei Malignitätsgrade, I–III, die jeweils weiter in a und b aufgegliedert werden. Im Jahr 2000 wurde von Helpap eine Umrechnungstabelle veröffentlicht, welche eine einfache Konvertierung der Helpap-Einteilung in den Gleason-Score ermöglicht. Gegenwärtig gilt jedoch die Einteilung nach Gleason sowohl in Deutschland als auch international als Standard. Problematisch ist, dass der Gleason-Score eine subjektive Beurteilung durch Pathologen darstellt. Die neuen Systeme der WHO und von Helpap zielen darauf ab als Zusatz den Krankheitsverlauf besser vorherzusagen, als dies alleinig mit dem Gleason-Score möglich wäre.

Prostatakarzinomtyp	Gleason-Score	WHO (2002)	Helpap
Low-grade PCa (niedriggradig, hoch differenziert)	2-4	2	GIa-b
Intermediate-grade PCa (mäßiggradig, mäßig differenziert)	5-7a (7a = 3+4)	3-4	GIIa
High-grade PCa (hochgradig, mäßig bis wenig differenziert)	7b (7b = 4+3)	5-6	GIIb
High-grade PCa (hochgradig, wenig differenziert bis undifferenziert)	8-10	7-8	GIIIa-b

Tabelle 1: Eine Gegenüberstellung der PCa-Grade mit abgeleiteten Diagnosen. Nach B. Helpap, et al. Urologe 2002 42:121-127 und Urologe 2007 46:59-62.

1.6 Prognose

1.6.1 Staging

Nach abgeschlossener Diagnostik gilt es, die lokale Tumorsituation zu beurteilen. Hierzu wird aus den gewonnen Ergebnissen aus DRU, Serum-PSA, Prostatabiopsie (histologische Auswertung, Zahl und Lokalisation der positiven Befunde, Anteil der Tumorinvasion in den Biopsiezylindern, Gleason-Score (Score 2-10) und Bildgebung das für die Prognose und Behandlungsplanung wichtige klinische Tumorstadium ermittelt. Dies geschieht in der Regel nach dem TNM-System[64]. Anhand dieser Daten kann zwischen den vier nachfolgend aufgezählten Tumorstadien (nach AJCC) unterschieden werden.

Stadium I = Kleines inzidentes, zufällig gefundenes Prostatakarzinom, T1a, N0, M0, GIa

Stadium II = Lokal begrenztes Prostatakarzinom, T1a-2c, N0, M0, GIb-GIIIb

Stadium III = Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom, T3, N0, M0, GIa-GIIIb

Stadium IV = Metastasiertes Prostatakarzinom, T4, N0, M0, GIa-GIIIb oder
T1-4, N1, M0, GIa-GIIIb oder T1-4, N0-1, M1, GIa-GIIIb

1.6.2 Prognosebeurteilung

Eine individuelle Prognosestellung über den weiteren Krankheitsverlauf ist diffizil und richtet sich nach zahlreichen Faktoren, wie dem Alter und Gesundheitszustand des Betroffenen, dem klinischen TNM-Stadium, dem Biopsiebefund und der vorgesehenen Behandlung. Dabei ist es eine der Hauptzielsetzungen der Prognosebeurteilung, zuverlässige Aussagen über die angemessensten Therapieoptionen, ihre Vorteile und assoziierten Risiken zu machen. Zudem sollen Vorhersagen zum Langzeitüberleben nach Therapie ohne ein PSA-Rezidiv getroffen werden können.

TNM-Stadium	Metastasen vorhanden bei	Mortalität (ohne Behandlung)
T1a	0 %	2 % in 5-10 Jahren
T1b	25 %	20 % in 5-10 Jahren
T2a	15 %	20 % in 5-10 Jahren
T2b-c	35 %	70 % in 5-10 Jahren
T3	50 %	75 % in 5-10 Jahren
N1-3, M1	100 %	über 50 % in 3 Jahren

Tabelle 2: Durchschnittswerte für das Risiko von Metastasen und Mortalität von unbehandelten Patienten in Abhängigkeit vom TNM-Stadium. Nach R. Hautmann , H. Huland, Urologie. S.233, Springer, Heidelberg 2006.

1.6.2.1 Risikoabschätzung mit Nomogrammen

Aktuell stellen der histologische Tumorgrad, das Tumorstadium und der PSA-Wert die wichtigsten unabhängigen Prognosefaktoren für den Tumorprogress dar.

Um die individuelle Vorhersage zu verbessern, wurden Nomogramme entwickelt. Dabei handelt es sich um Algorithmen, mit deren Hilfe sich anhand von Untersuchungsbefunden das pathologische TNM-Stadium wie auch verschiedene Therapieergebnisse und Überlebenswahrscheinlichkeiten mit guter Annäherung voraussagen lassen. Partin et al. entwickelten als Erste breit akzeptierte Nomogramme. Sie geben unter Berücksichtigung verschiedener verfügbarer Parameter gute Vorhersagen hinsichtlich des TNM-Stadiums ab. In Abhängigkeit vom Serum-PSA, Gleason-Score und AJCC-Stadium zeigen die Partin-Tabellen von 2001 für die klinischen Stadien T1c, T2a, T2b und T2c die jeweilige Wahrscheinlichkeit für einen lokal begrenzten Tumor (pT2), eine Kapselüberschreitung (pT3a), einen Samenblasenbefall (pT3b) und Lymphknotenmetastasen (pN1) – die gewonnenen Erkenntnisse beeinflussen die Wahl einer Therapieoption[65].

Dagegen treffen das Stratifizierungsmodell nach Risikogruppen von D´Amico und die von Kattan entwickelten Nomogramme mittels festgelegter Parameter Vorhersagen zur Prognoseabschätzung bezüglich des Langzeitüberlebens ohne die Entwicklung eines biochemischen Rezidivs nach Prostatektomie, perkutaner Bestrahlung und interstitieller Brachytherapie[66 67 68].

Die Risikogruppen nach D´Amico werden mittels Gleason-Score, AJCC-Stadium und initialem PSA-Wert definiert. Das geschätzte PSA-rezidivfreie 10-Jahresüberleben beträgt für die Patienten mit dem geringsten Risiko 83 % (Stadium T1c-T2a, iPSA ≤10 ng/ml, GS ≤6), für jene mit mittlerem Risiko 46 % (Stadium T2b oder iPSA 11-20 ng/ml oder GS 7) und für jene mit hohem Risiko) 29 % (Stadium ≥T2c oder iPSA ≥20 ng/ml oder GS ≥8)[69].

Insbesondere bei den heute hauptsächlich in günstigeren Stadien neu diagnostizierten Prostatakarzinomen mit eher niedrigen PSA-Werten (< 10-20ng/ml), günstigerem Differenzierungsgrad (Gleason-Score ≤ 3+3) und klinischem Stadium T1c oder T2a werden durch bildgebende Verfahren höchstwahrscheinlich keine Informationen geliefert, die Nomogramme nicht ebenso gut oder besser liefern können. In diesen Fällen wird durch zusätzlich angewandte bildgebende Verfahren selten ein nachträglicher diagnostischer Gewinn erzielt, und so sind falsch positive oder falsch negative Befunde häufig. Dies wiederum führt zu einer falschen Vorhersage des Tumorstadiums und gegebenenfalls zu fortführender, unnötiger Diagnostik – unter Umständen gar zu inadäquater Therapie[70].

1.6.2.2 Neue Modelle zur Prognosebeurteilung

Spezielle Softwareprogramme, sogenannte Artficial Neural Networks, sollen zukünftig deutlich verbesserte Vorhersagen zum Therapieergebnis bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom machen. Durch die Integration multipler Faktoren und den Vergleich mit standardisierten Fällen bei bekanntem Ergebnis können diese Programme prädiktive Modelle konstruieren. Neben PSA-Wert, Gleason-Score und AJCC-Stadium können Ergebnisse der Bildgebung (wie beispielsweise Becken-MRT) und andere Faktoren einbezogen werden[71].

Derzeit existieren verschiedene Programme, die prognostische Hinweise zu Lymphknotenmetastasierung, biochemischem Rezidiv oder Langzeitüberleben geben sollen. Die Verbesserung der Technik wird zukünftig möglicherweise die Evaluation des Patientenrisikos und die Patientenberatung zur adäquaten Therapieform hin erleichtern. Randomisierte Studien, die dies validieren, stehen bis dato jedoch noch aus.

1.7 Therapie

Zahlreiche Behandlungsoptionen stehen zur Therapie des Prostatakarzinoms zur Verfügung, wobei grundsätzlich zwischen kurativer und palliativer Therapie unterschieden wird. Die jeweilige patientenindividuelle Behandlungsstrategie wird in Abhängigkeit von fünf Faktoren gewählt: 1.) Prognose (gestützt auf das klinische Tumorstadium, den PSA-Wert, den Gleason-Score und die Anzahl der positiven Zylinder einer Stanzbiopsie). 2.) Biologisches Alter. 3.) Nebenerkrankungen, 4.) Erfahrung des behandelnden Arztes und 5.) Patientenwunsch.

1.7.1 Kurative Therapie

1.7.1.1 Radikale Prostatektomie, RRP, RPP

Besteht für Patienten des lokoregionären Prostatakarzinoms eine Lebenserwartung von über 10 Jahren, werden die radikale Prostatektomie und die definitive Strahlentherapie als Therapie der Wahl angesehen[72 73]. Gegenüber einer Wait and See-Strategie wurde für die RPE in einer randomisierten Studien ein Überlebensvorteil nachgewiesen[74]. Durchgeführt wird sie entweder als offenes Verfahren über einen retropubischen (RRP) oder perinealen (RPP) Zugang oder als laparoskopisches bzw. endoskopisch-extraperitoneales Verfahren. Das Operationsverfahren ist standardisiert, die peri- und postoperativen Komplikationsraten sind moderat. In hochspezialisierten Zentren liegt die perioperative Mortalität bei nahe 0 %, die perioperative Morbidität für schwere Komplikationen bei unter 5 %[75].

Voneinander unabhängige pathologische Prognosefaktoren nach RRP/ RPP am pathologischen Präparat sind neben Gleason-Score und Resektionsrandbefall ein extraprostatisches Wachstum und das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen.

1.7.1.2 Strahlentherapie

Sowohl mit der perkutanen Strahlentherapie (3D-CRT und IMRT) als auch mit interstitieller Brachytherapie (LDR oder HDR = Low-Dose-Rate bzw. High-Dose-Rate) stehen weitere kurative Therapieoptionen des lokoregionären und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms zur Verfügung. Im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie wurde in einer randomisierten Studie ein hochsignifikanter Vorteil der zusätzlichen Strahlentherapie gegenüber einer aktiven Therapie (alleinige hormonablative Therapie) hinsichtlich des karzinomspezifischen Überlebens und der biochemischen Rezidivfreiheit nachgewiesen [76].

1.7.1.2.1 Fraktionierung und Linear-Quadratisches Modell

Unter Fraktionierung versteht man die Aufteilung einer Strahlendosis in mindestens zwei Einzeldosen. Werden unterschiedliche Dosen auf bestimmte Gewebe mit nur einer Bestrahlungsfraktion appliziert, ergeben sich gewebespezifisch typische Zellüberlebenskurven mit einer so genannten Schulterkurve. Wird die Radiatio jedoch nach einer einzelnen Dosis unterbrochen und nach einer bestimmten Zeit eine weitere Fraktion appliziert, entsteht eine zweite Schulterkurve. Diese erneute Schulter ist durch Reparaturvorgänge bedingt und führt dazu, dass die Überlebensrate nach zwei Bestrahlungen höher liegt als die Bestrahlung nach einer Einzelbestrahlung mit insgesamt gleicher Dosis.

Dieses Phänomen wird als Erholung vom subletalen Strahlenschaden bezeichnet. Unterschiedliche Zellen und Gewebe haben eine unterschiedlich ausgeprägte Kapazität sich bei einer Fraktionierung von subletalen Schäden zu erholen. Diese Erholungskapazität der Zellen korreliert dabei mit der Ausprägung der Schulterkurve.

Mit dem sogenannten Linear-Quadratischen Modell (synonym α/β-Modell) können nun Fraktionierungseffekte in Geweben mathematisch beschrieben werden. Generell ist die Erholungsfähigkeit stark, wenn die Zellen eine weite Schulter haben (niedrige α/β-Ratio; 1-4 Gy) und schwach bei einer kurzen Schulter (hohe α/β-Ratio; >8 Gy) – sprich α/β ist umso höher, je weniger die Gewebe dem Fraktionierungseffekt unterliegen. Akutreagierende Gewebe haben α/β-Werte von 7 bis >10 Gy, Spätreaktionen dagegen α/β-Werte von <1 bis 5 Gy. Während Akutreaktionen einer Strahlentherapie gewöhnlich passager bleiben, können Spätreaktionen progressiv verlaufen und sollten vermieden werden. Die meisten kritischen Organe haben einen α/β-Wert von 2-4 Gy. Das breiteste therapeutische Fenster tut sich für die Strahlentherapie normalerweise auf, wenn der zu behandelnde Tumor einen deutlich höheren α/β-Wert als das Normalgewebe hat (typisch für Tumore α/β-Werte von 7->10 Gy). Mit einer geeigneten Fraktionierung kann also das Ergebnis der Strahlentherapie optimiert werden. Kritische Organe (niedrige α/β-Werte) profitieren von niedrigen Fraktionsdosen, während man bei Tumoren (hohe α/β-Werte von 7-20 Gy) kaum Nachteile bezüglich der Heilungswahrscheinlichkeiten durch eine stärkere Fraktionierung (häufigere Applikation, kleinere Fraktionsdosen) befürchten muss. Die Dosiseskalation bei der externen Strahlentherapie bei PCa erfolgt generell durch relativ kleine Einzelfraktionen von 1,8-2 Gy ausgehend von der Erfahrung, dass spät reagierende Gewebe einen niedrigen α/β-Wert aufweisen, maligne Tumore dagegen einen hohen α/β-Wert. Für das PCa benötigt man so 38-45 oder mehr Bestrahlungssitzungen um die gewünschte Gesamtdosis von 74 Gy oder mehr zu applizieren. Es zeigte sich, dass das PCa einen niedrigen α/β-Wert besitzt, nämlich ca. 1,5 Gy und nicht Tumor typische Werte. Dieser Wert ist damit niedriger als der Wert der Gewebe der umgebenden Risikoorgane (Rektum, Blase mit einem α/β-Wert um ca. 3 Gy). Offenbar ist dies bedingt durch eine niedrige Proliferationsrate des Prostatakarzinoms. Dies bietet die konzeptionelle Möglichkeit die therapeutische Breite mit weniger, jedoch gesteigerten Einzelfraktionen – einer sogenannten Hypofraktionierung – zu erhöhen. Mit erhöhter therapeutischer Breite, könnte die Hypofraktionierung die Tumorkontrolle erhöhen ohne die Spättoxizität zu erhöhen.

1.7.1.2.2 Perkutane Strahlentherapie – 3D-CRT, IMRT

Die 3D-CRT ist die aktuelle Standardtechnik in der externen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Mit Hilfe eines Planungs-CTs wird, für jeden Patienten individuell, eine Planung der Zieldosis für die Prostata durchgeführt. Zudem errechnet die Planungssoftware die zu erwartenden Dosen für gesunde Nachbarstrukturen.

Mit Hilfe von individuell einstellbaren Blenden, sogenannten Kollimatoren, werden die Strahlenfelder limitiert. So bewirken die Kollimatoren in jedem Strahlenfeld eine Bestrahlung der Prostata mit der verschriebenen Dosis bei gleichzeitiger Schonung angrenzender gesunder Gewebe.

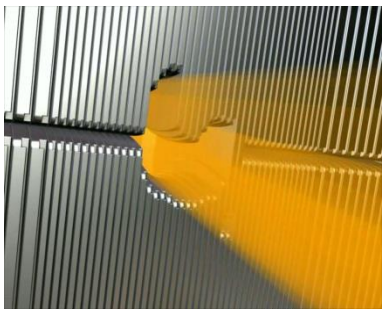


Abbildung 4: Abbildung eines Multilammellenkollimators, Varian Medical Systems.

Im Gegensatz zur 3D-CRT mit homogenen Strahlenfeldern kann die Dosisintensität innerhalb eines Strahlenfeldes bei der IMRT moduliert, das heißt abgeschwächt oder verstärkt werden, wodurch ein inhomogenes Strahlfeld entsteht. Dadurch bietet die IMRT den Vorteil einer hochdosierteren Bestrahlung bis 86 Gy bei tolerablem Nebenwirkungsprofil[77]. Grundvoraussetzung einer erfolgreichen externen Strahlentherapie beim PCa ist insbesondere die Lagerung des Patienten mit exakter Repositionierung bei jeder Bestrahlungsfraktion.

1.7.1.2.3 Interstitielle Brachytherapie

Bei der interstitiellen permanenten LDR-Brachytherapie erfolgt eine Kontaktbestrahlung (unter TRUS-Kontrolle) durch, direkt in die Prostata eingeführte, kleine radioaktive Metallstäbchen – sogenannte Seeds (seed engl.: Samenkorn). Angewandt wird die LDR-Brachytherapie zur Therapie des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms (Gleason-Score < 7, PSA-Konzentration <10 ng/ml, T1c-T2a).

Die geringe Photonenenergie der Strahlenquellen bei der LDRBT-Anwendung führt zu einem starken Dosisabfall im Randbereich der Seeds, wodurch strahlensensible Organe wie Harnröhre und Rektum geschont werden können.

Neben der permanenten Seedimplantation (LDR) mit Jod-125, Palladium-103 und Gold-198 wird die temporäre Afterloading-Technik (HDR) unter Verwendung hochradioaktiver Nukleotide wie Iridium-192 eingesetzt.

1.7.1.3 Kryotherapie und High-intensity focused ultrasound (HIFU)

Als Therapieoption findet die Kryotherapie in erster Linie ihre Anwendung bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und bei Rezidiven nach Strahlentherapie. Im Allgemeinen werden in Seldingertechnik unter transrektaler-US-Kontrolle bis zu 8 Kryosonden transperineal in die Prostata eingebracht. Im Anschluss werden zwei Gefrier-Tau-Zyklen appliziert, wobei während der jeweils circa 15-minütigen Gewebsabkühlung auf -195°C eine Vereisung und damit eine Nekrotisierung der Prostata erreicht wird. Über einen urethralen Wärmepumpenkatheter werden kälteinduzierte Schäden angrenzender Organe minimiert. Nach circa drei Wochen wird das nekrotische Gewebe abgestoßen.

Ein relativ junges Verfahren ist die HIFU-Therapie bei der durch hochintensiven, fokussierten Ultraschall (eine gezielte Schallbündelkonzentrierung), TRUS gesteuert, ein Gewebsbeschuss erfolgt, der betroffenes Gewebe erhitzt und letztendlich zerstört.

1.7.1.4 Interstitielle Hyperthermie mit EBRT

Die interstitielle Hyperthermie bei PCa ist ein Verfahren, bei dem durch in die Prostata eingebrachte Palladium-Kobalt-Seeds mithilfe eines Magnetfeldes eine Überwärmung im Gewebe erzeugt wird. Die erhöhten Temperaturen fördern eine verstärkte Durchblutung im Tumorgewebe und verbessern signifikant die Wirkung einer angeschlossenen Strahlen- und Chemotherapie[78].

1.7.2 Palliative Therapie

1.7.2.1 Antihormonelle Therapie

Die S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) von 2009 (Update 2011) empfiehlt für das PCa eine palliative antihormonelle Therapie bei einer PSA-Verdopplungszeit <3 Monate, bei symptomatischer lokaler Progression und bei nachgewiesener Fernmetastasierung.

Das Prostatakarzinom selbst ist meist stark testosteronabhängig. Eine Kastration, die durch eine bilaterale Orchiektomie oder medikamentös durch Androgenrezeptorantagonisten oder LH-RH-Analoga (Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon-Analoga) erreicht wird, kann dann meist zu einem deutlichen Regress respektive einer Stagnation der Krankheit führen, sodass der Patient oft über Jahre beschwerdefrei ist. Im weiteren Therapieverlauf tritt allerdings eine Hormonresistenz ein – das tumorfreie Intervall beträgt nach hormonablativer Therapie ca. 18 bis 24 Monate, bevor es zur Tumorprogression kommt[79].

1.7.2.2 Watchful-Waiting-Strategie und Active-Surveillance-Strategie

Unter bestimmten Voraussetzungen, wie einem hohem Alter oder einem reduzierten Allgemeinzustand des Patienten kann auch das sogenannte Watchful Waiting (engl.: wachsames Abwarten) als Behandlungsoption erachtet werden. So zeigte eine skandinavische Studie, dass die tumorbedingte Sterblichkeit bei jungen Patienten (<65 Jahre) bei dieser Strategie zwar ausgesprochen hoch ist, die Prognose in älteren Patientenkollektiven dagegen jedoch potenziell dieselbe wie bei einem kurativen Therapieansatz ist, ohne dass die Nebenwirkungen der Behandlung in Kauf genommen werden müssen. Die geringe Rate an tumorbedingten Komplikationen lässt diese Behandlungsstrategie, vor allem bei älteren Patienten mit gut differenzierten Tumoren, sinnvoll erscheinen[80 81]. Alternativ können bestimmte Patienten mit einem gesicherten PCa engmaschig überwacht werden (Active Surveillance, engl.: aktives Überwachen), um erst bei einem erkennbaren Tumorprogress invasiv behandelt zu werden.

1.7.2.3 Chemotherapie

Im Falle eines Krankheitsprogresses oder einer erfolglosen Hormontherapie, beispielsweise aufgrund einer primären Hormonresistenz, stellt die palliative Chemotherapie eine weitere Behandlungsmöglichkeit dar, wobei die Chemotherapie beim PCa lange als wenig wirksam galt.

Eine Behandlung mit Docetaxel zeigte eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit um immerhin zwei Monate, in Kombination mit Prednisolon als wirksamste Kombination eine Lebensverlängerung von 3 Monaten[82]. Insbesondere tumorschmerzfreie Patienten mit guter PSA-Response, gutem Karnofsky-Index und ohne viszerale Metastasen profitieren von der Docetaxel Behandlung[83].

Neuere Medikamente mit verschiedenen Angriffspunkten an oder innerhalb der Tumorzelle haben derzeit ihre Zulassung erhalten oder stehen kurz davor (z. B. Cabazitaxel, Abiraterone, Enzalutamid).

2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Analyse

1.) der biochemischen Rezidivfreiheit (biochemical No Evidence of Disease, bNED),

2.) der Akut- und Spättoxizität,

3.) des metastasenfreien Überlebens (Metastases Free Survival, MFS),

4.) des krebsspezifischen Überlebens (Cancer Specific Survival, CSS),

5.) des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS),

von 188 Patienten mit Prostatakarzinom, die in der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité, Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK) zwischen August 2000 und Juni 2007 wegen eines Prostatakarzinoms in Behandlung befanden und mit intensitätsmodulierter Technik bestrahlt wurden.

3 Material und Methoden

3.1 Strahlentherapie in IMRT-Technik – Patientenselektion

Die Diagnosestellung des Prostatakarzinoms erfolgte bei sämtlichen Studienteilnehmern anhand der DRU, der Bestimmung des PSA-Wertes und der pathologischen Untersuchung von mindestens sechs Prostatastanzbiopsien.

Zudem wurde zur Beurteilung der Ausprägung der klinischen Symptomatik jeder Patient gebeten, den International-Prostate-Symptom-Score-Fragebogen (IPSS) auszufüllen, mit dessen Hilfe ein Punktwert ermittelt wird, der eine Einschätzung hinsichtlich der Miktionsfähigkeit erlaubt.

Weiterhin wurde mittels Partin-Tabellen die Wahrscheinlichkeit einer Kapselpenetration, einer Infiltration der Samenblase respektive eines möglichen Lymphknotenbefalls bestimmt. Bestand bei den Patienten ein Lymphknotenbefallsrisiko >10 % wurde eine pLAE vor Bestrahlung intendiert. Bestand darüber hinaus ein erhöhtes Metastasierungs- oder Rezidivrisiko, wurde post pLAE eine hormonablative Therapie initiiert. Diese konnte in Abhängigkeit des Schweregrades von drei Monaten neoadjuvant bis zum Ende der Radiatio andauern. Auch konnte eine adjuvante antihormonelle Behandlung für zwei bis drei Jahre erfolgen.

Zur endgültigen Festlegung des patientenindividuellen Therapieplans wurden neben dem Risikoprofil, weitere Faktoren wie Alter und Lebenserwartung, Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), Vorerkrankungen oder Voroperationen berücksichtigt. Die Entscheidung ob ein Patient einer IMRT zugeführt werden sollte und konnte, war letztlich auch von folgenden fünf Einschlusskriterien abhängig: 1.) Keine Voroperationen an der Harnröhre, 2.) Alter <75 Jahre bzw. Lebenserwartung >10 Jahre, 3.) Karnofsky-Index >80 %, 4.) BMI <30 und 5.) schriftlich erklärtes Einverständnis des Patienten sowie zu erwartende gute Compliance. Wurden diese Kriterien nicht bzw. nur teilweise erfüllt, wurde für den Patienten die 3D-konformale Bestrahlung geplant.

3.2 Technik, Hardware, Software

Es bestehen zwei Anwendungsmethoden einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie. Bei der ersten Methode, der sogenannten sMLC-Methode (segmented Multileaf Collimator, synonym „step and shoot technique”) wird die Feldmodulation durch eine inkrementelle Änderung der Lamellenposition erreicht.

Bei der zweiten Methode, der dMLC-Methode (dynamic Multileaf Collimator, synonym: „sliding window technique“) wird eine kontinuierliche Positionsänderung der Kollimatorlamellen während der Bestrahlung durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Radiatio aller Patienten mit der dMLC- Methode durchgeführt.

Nachfolgende Komponenten wurden für alle Patienten dieser Untersuchung eingesetzt:

1.) 1x Marconi CT Typ Marconi AcqSim Workstations zur Konturierung, virtuellen Simulation und DRR-Berechnung (DRR = Digitally Reconstructed Radiographs),

2.) 3x Varian Linearbeschleuniger (6 und 20 MV Photonen), jeweils ausgestattet mit einem 52- bzw. 120-Leaf Multileaf Collimator,

3.) je 1x Mark2 LC250® Portal Imager pro Linearbeschleuniger.

Die Behandlungsdefinition und Verifizierung erfolgt mit Varis/ Vision®.

Die Kernkomponenten der IMRT sind drei Anwendungen, bestehend aus:

1.) Helios® – zur inversen Bestrahlungsplanung,

2.) LMC – Leaf Motion Calculator,

3.) dMLC – dynamic Multi Leaf Collimator.

Um die Integration von Konturierung, Planung und Verifizierung zu optimieren, wurden das Helios®-Software-System Anfang 2003 durch Eclipse®-Software (beides Varian Medical Systems®) ersetzt.

3.3 Qualitätssicherung

Die Qualitätssicherung gliedert sich in klinische und physikalische Qualitätssicherung.

3.3.1 Klinische Qualitätssicherung

Nach der Entscheidung über das patientenangemessene Therapiekonzept (siehe Kapitel 3.1.), beginnt die klinische Qualitätssicherung, die bestrahlungsmethodenunabhängig für jeden Patienten nach Protokoll eingehalten wird. Das Protokoll dient insbesondere der Minimierung interfraktioneller Positionsunregelmäßigkeiten des Patienten bzw. der Prostata.

1.) Vor der inversen CT-basierten Bestrahlungsplanung erhält jeder Patient ein Klistier, da die Rektumentleerung eine „worst-risk-Kalkulation“ ermöglichte. Die Bestrahlungsplanung bei entleertem Rektum erlaubt sozusagen eine „unverfälschte“ Kalkulation auch unter möglichen ungünstigsten Bedingungen, was letztlich zu einer minimierten Strahlenbelastung unter Realbedingungen führt.

2.) Ca. 30-45 Minuten vor CT-basierter Bestrahlungsplanung und jeder Bestrahlungsfraktion wurde der Patient gebeten zu urinieren, um danach ca. 0,5-1 Liter Wasser zu trinken. Im Anschluss wurde der Patient aufgefordert bis zum Abschluss der Planungs- bzw. Bestrahlungsprozedur das Wasser zu halten.

Zur Schaffung reproduzierbarer Bedingungen uriniert der Patient nach jeder Bestrahlung in einen Meßbehälter, wobei die Flüssigkeitsvolumina jeweilig mit dem Blasenvolumen während der Planungs-CT verglichen wurden. So konnte die patientenindividuell nötige Trinkmenge vor jeder Bestrahlungsfraktion adaptiert und eine weitgehend konstante Blasenfüllung ermöglicht werden. Infolgedessen konnte die Therapie unter relativ standardisierten Bedingungen durchgeführt werden um so eine Reduktion der inter- und intrafraktionellen Prostatabewegung zu erreichen.

3.) Die Patientenlagerung bei der Bestrahlungsplanung und der Bestrahlung selbst erfolgte unter Zuhilfenahme einer speziellen Kniefixierung (Kneefix™, Firma Sinmed, Niederlande), durch die eine reproduzierbare Positionierung des Patienten möglich war. Darüber hinaus erfolgte keine Fixierung.

4.) Die Konturierung des CTV (Clinical Target Volume = klinisches Zielvolumen) wurde basierend auf den Planungs-CTs (4 mm Schichten) und in Abhängigkeit des patientenindividuellen Risikoprofils durchgeführt. Bei geringem Risiko eines transkapsulären Wachstums (Risikogruppe 1) wurde die Prostata allein konturiert. Bei mittlerem transkapsulären Wachstumsrisiko (Risikogruppe 2) wurde die Prostata mit einem zusätzlichen periprostatischen Saum von 5 mm konturiert, welcher bei hohem Risiko transkapsulären Wachstums und geringem Risiko für einen Samenblasenbefall (Risikogruppe 3) bis zur Beckenwand und um die Samenblasenbasis ausgeweitet wurde. Bei hohem Risiko für transkapsuläres Wachstum und für Samenblasenbefall (Risikogruppe 4) erfolgte die Konturierung der Prostata mit einem periprostatischen Saum bis zur Beckenwand unter Einschluss der Samenblasen. Zum Ausgleich der inter- und intrafraktionellen Prostatabewegungen bzw. Lagerungsungenauigkeiten, die zu systematischen Fehlern in der Bestrahlungsplanung führen können, kommt das PTV zum Einsatz (Planning Target Volume = Planungszielvolumen). Das PTV ist definiert als das CTV mit einem zusätzlichen zirkulär erweiterten Sicherheitssaum von 10 mm (6 mm zwischen Prostata und Rektum). Dieser Sicherheitssaum soll sowohl die Bewegungen des Patienten während der Bestrahlungssitzung, als auch die der Prostata ausgleichen. Für die Risikoorgane Rektum, Blase und Hüftköpfe erfolgte eine separate Konturierung.

5.) Für die Risikoorgane mussten folgende Dosis-Volumen-Beschränkungen eingehalten werden: <25% des Rektumvolumens sollen >70 Gy erhalten; <2% der Rektumhinterwand >65 Gy; <50 % des Blasenvolumens >70 Gy und <10 % der Femurköpfe sollen >52 Gy erhalten.

6.) Die IMRT wurde als 5-Felder-Technik geplant, wobei die Felder aus einem Winkel von 45°, 105°, 180°, 255° und 315° auf den Patienten gerichtet werden.

Bei der Bestrahlungsplanung sind Einzelfraktionen von 1,8 Gy auf das PTV und 2,0 Gy auf das CTV vorgesehen. Die Software Eclipse® ermöglicht dabei die inverse Bestrahlungsplanung, d.h. softwaregestützt, mittels spezieller Computeralgorithmen, werden auf der Basis des spezifizierten CTV und PTV, multiparametrisch und unter besonderer Berücksichtigung der festgelegten Toleranzdosen der Risikoorgane, die Fluenzmatrizen der einzelnen Bestrahlungsfelder errechnet. Letztlich setzt die Software unter Berücksichtigung der vorgegebenen Dosisrestriktionen, eine kontinuierliche Anpassung der Blendenweite der Multilamellenkollimatoren (dMLC) während der Bestrahlung um, was die geplante Bestrahlungsfeldintensität zur Folge hat.

7.) Von den Planungs-CT-Rohdaten wurden DRRs (Digitally Reconstructed Radiographs = digital rekonstruierte Radiographien) aus 0° und 90° errechnet und zu Dokumentationszwecken ausgedruckt.

8.) Um eine präzise Lagerung zu gewährleisten wurden 0°- und 90°-Kontrollaufnahmen als EPIs (Electronic Portal Images) generiert, die auf den Planungscomputer übertragen und automatisch mit den DRRs verglichen wurden. Bei Abweichungen von >3 mm wurden Lagerungskorrekturen, wenn möglich vor der Bestrahlung, vorgenommen. Außerdem wurde einmal pro Woche die Akuttoxizität gemäß CTCAE v3.0 dokumentiert.

3.3.2 Physikalische Qualitätssicherung

Gewährleistet wird die physikalische Qualitätssicherung an der Klinik für Strahlentherapie der Charité durch Mitarbeiter der Abteilung für Medizinphysik der Charité. Sie umfasst drei Teile. Zum Ersten die Feinjustierung des IMRT-Systems, wozu die periodische Anpassung der Planungsparameter, dosimetrische Tests anhand von Phantomen (d.h. Dosimeter anstelle des Patienten), Einstellung des Bestrahlungssystems und Funktionstests des Datentransfers zählen. Zum Zweiten beinhaltet sie Prozeduren zur maschinenbezogenen Qualitätssicherung. Im Speziellen sind damit Tests zur mechanischen Präzision der statischen Testfelder und Tests zur dosimetrischen Präzision der dynamischen Testfelder gemeint, wobei für die dosimetrische Präzision die korrekte Positionierung der Kollimatorlamellen während des gesamten Radiationsvorgangs maßgeblich ist. Hierzu geben die Geräteherstel-ler, in diesem Fall Varian, standardisierte Prozeduren vor, die eine Präzision im Sub-Millimeter-Bereich sicherstellen. Zum Dritten, Prozeduren zur patientenbezogenen Qualitätssicherung. Konkret bedeutet dies die Verifizierung der dosimetrischen Präzision des Bestrahlungsplans sowie der geplanten Bestrahlungsfelder.

3.4 Bestrahlung

Die IMRT wurde in der Klinik für Strahlentherapie der Charité je nach Risikoprofil (siehe Risikogruppen im Absatz klinische Qualitätssicherung) bis zu einer Gesamtdosis von 76-82 Gy bezogen auf das CTV durchgeführt. Dies entspricht 38 bis 41 Fraktionen zu je 2,0 Gy. Die Durchführung der Radiatio erfolgte in der Regel an fünf Tagen pro Woche, über einen Zeitraum von circa acht Wochen. Die vorgesehenen Gesamtdosen je Risikogruppe betrugen:

Risikogruppe 1: 76 Gy bezogen auf das CTV (entspricht 68,4 Gy PTV Dosis)

Risikogruppe 2: 78 Gy bezogen auf das CTV (entspricht 70,2 Gy PTV Dosis)

Risikogruppe 3: 80 Gy bezogen auf das CTV (entspricht 72,0 Gy PTV Dosis)

Risikogruppe 4: 82 Gy bezogen auf das CTV (entspricht 73,8 Gy PTV Dosis)

3.5 Nachsorge

Nach Abschluss der Radiatio wurden die Patienten in bestimmten Intervallen zur Nachuntersuchung einbestellt, erstmalig nach 3 Monaten, dann halbjährlich, nach einem Jahr, danach jährlich.

Zur Nachuntersuchung sollte stets ein aktueller PSA-Wert vorliegen, um ein potentielles Rezidiv zu dokumentieren und um eine adäquate Therapieempfehlung geben zu können. Die Untersuchung selbst war sowohl auf das urologische Allgemeinbefinden als auch auf die Therapiezufriedenheit des Patienten fokussiert. Eventuelle Bestrahlungsnebenwirkungen wurden anhand der CTCAE v3.0 dokumentiert.

3.6 Definition des biochemischen Rezidivs

1.) ASTRO-Konsensus (ASTRO = American Society for Therapeutic Radiology and Oncology): Ein biochemisches Rezidiv nach abgeschlossener Therapie wird angenommen bei drei konsekutiven PSA-Steigerungen nach PSA-Nadir[84].

2.) Phoenix-Konsensus: Ein biochemisches Rezidiv nach abgeschlossener Therapie wird angenommen nach einer PSA-Steigerung von >+ 2 ng/ml nach PSA Nadir[85].

3.7 Ausgangskollektiv

Im Rahmen der Untersuchung erfolgte die Erfassung aller relevanten Daten der 188 Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie der Charité Berlin von August 2000 bis einschließlich Juni 2007, wegen eines Prostatakarzinoms in IMRT-Technik bestrahlt wurden.

3.8 Risikogruppenbildung

Die Einteilung entspricht der Einteilung in Risikogruppen, die von D´Amico etabliert wurde und zur Prädiktion eines biochemischen Versagens (PSA-Rückfall nach Therapie) verwendet wird[69].

Rezidivrisiko	**niedrig**	**intermediär**	**hoch**
PSA	**≤ 10**	**10-20**	**> 20**
DRE	**T1cT2a**	**T2b**	**≥ T2c**
Gleason-Score	**< 7**	**7**	**> 7**

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die pathologischen Berichte, die nach der Helpap-Einteilung des „Pathologisch urologischer Arbeitskreis Prostatakarzinom“ klassifiziert waren, an das Klassifikationssystem nach Gleason adaptiert. Hierbei wurde jeweils der schlechtere Gleason-Score vergeben, falls zwei zur Auswahl standen (z.B. GS 6 für G IIa).

3.9 Datenanalyse

Die Erfassung aller relevanten Basisdaten der insgesamt 188 Patienten erfolgte aus den vorliegenden Befunden in den Patientenakten. Zudem umfassen die Daten aufgrund einer engmaschigen Nachsorge neben Patientenanamnese und Vorbefunden, insbesondere histopathologische Befunde, Relevantes aus dem Bestrahlungszeitraum und Follow-Up-Daten. Fehlende Daten wurden nach Möglichkeit telefonisch oder per Post von Patienten oder dem behandelnden Urologen eingeholt. Von großer Bedeutung waren neben Alter, Bestrahlungszeitraum, Tumorstadium, Tumorgrading und initialem PSA-Wert, insbesondere der PSA-Verlauf post radiationem sowie die Akut- und Spättoxizitäten der Radiatio. Als Akuttoxizität bezeichnet man per definitionem sämtliche Nebenwirkungen, die während und kurz nach der Radiatio auftreten und innerhalb von neunzig Tagen nach Bestrahlungsbeginn wieder abklingen. Nebenwirkungen, die erst nach dem neunzigsten Tag ab Therapiebeginn auftreten, oder persistieren, werden als Spättoxizität bezeichnet. Dokumentiert wurden die Toxizitäten standardisiert anhand der CTCAE-Definition (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0). Die Toxizitätserfassung erfolgt einmal prä-radiotherapeutisch und während der Radiatio einmal wöchentlich und in der Nachsorge bei jeder Vorstellung des Patienten.

3.10 Fragebogen

Um eine Übersicht über den aktuellen Status sämtlicher Patienten zu erhalten, konzipierten wir entsprechend standardisierter Fragebögen zu strahlenbedingter Toxizität einen eigenen Fragebogen, der an die Patienten versandt wurde. Es wurden die aktuelle Medikation, bestehende Vorerkrankungen und mögliche stattgehabte ärztliche Behandlungen erfragt.

Auch wurden die Patienten gebeten, bei der Bearbeitung der Fragen hinsichtlich des aktuellen, vorhergehender, beziehungsweise etwaiger noch nicht erfasster PSA-Werte, ihren Urologen zu konsultieren. Um den aktuellen Status unter Umständen noch bestehender Bestrahlungsnebenwirkungen, im Sinne der Spättoxizität zu erhalten, wurden die einzelnen Toxizitätsparameter im Multiple-Choice-Verfahren abgefragt. Die Antwort „Nein“ erfüllte die CTCAE v3.0 Grad 0, unter „Ja“ wurde dagegen differenziert – auch entsprechend der CTCAE v3.0 – nach der Symptomausprägung gefragt.

Fehlten Informationen wurden diese telefonisch oder per Post eingeholt. Bei ausgeprägten Krankheitserscheinungen wurde Rücksprache mit den behandelnden Ärzten gehalten – so konnte zwischen bestrahlungs- und anderweitig bedingter Morbidität differenziert werden. Als End of Follow-Up wurde der 30.6.2008 definiert. Waren die Patienten verstorben oder antworteten nicht, wurde der letzte stattgehabte Nachsorgetermin in der Sprechstunde der Klinik für Strahlentherapie der Charité verwendet.

3.11 Systematische Literaturanalyse

Die systematische Literaturanalyse umfasste Publikationen aus dem Zeitraum von 1960 bis 2011. Recherchiert wurden die relevanten Veröffentlichungen über die Bestrahlung von Prostatakrebs in IMRT-Technik bezüglich eines PSA-Rezidivs, der Metastasierung, des Überlebens, der Toxizität sowie bezüglich der Dosiseskalation jeweils bei 3D-CRT- und IMRT-Technik. In folgenden elektronischen Datenbanken wurde recherchiert: PubMed, Medline, PreMedLine (National Institute of Health, USA), ScienceDirect, SpringerLink, UpToDate. Zusätzlich wurde eine ausführliche „manuelle“ Internet-Recherche über die gängige Suchmaschine Google durchgeführt, um möglicherweise übersehene Texte zu erfassen.

Folgende Suchbegriffe wurden verwendet (alphabetische Reihenfolge): 3D-CRT, acute und late toxicities, biochemical, dose escalation, IMRT, metastasis, outcome, prostate cancer, PSA, radiotherapy, relapse, RT, survival, technique. Außerdem erfolgte eine eingehende, fokussierte Handrecherche in den gängigen englisch- und deutschsprachigen Fachzeitschriften.

3.12 Statistik

Die statistische Berechnung wurde in erster Linie in SPSS v.16 durchgeführt. Zur Berechnung der Überlebensanalyse wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt, mit deren Hilfe sich für verschiedene Gruppen die Eintrittswahrscheinlichkeit eines bestimmten Ereignisses bis zu einem bestimmten Zeitpunkt, berechnen lässt. Die Berechnung ist auch möglich, wenn – wie in dieser Analyse – nicht bei sämtlichen Patienten identische Beobachtungszeiträume vorliegen. Um die Überlebensverläufe auf signifikante Unterschiede zu testen, wurden der Log-Rank-Test, der Breslow-Test und der Tarone-Ware-Test ausgeführt. Alle drei Tests basieren auf Differenzen zwischen beobachteten und erwarteten Ereignishäufigkeiten zu den einzelnen Zeitpunkten, wobei die Werte zu den einzelnen Zeitpunkten bei den drei Tests unterschiedlich gewichtet werden.

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven, mit deren Hilfe man die spezifischen Überlebensraten oder Überlebenszeiten ablesen kann.

Für Merkmalsvergleiche zu verschiedenen definierten Zeitpunkten, wie in unserem Fall prätherapeutisch zu Spätnachsorge, wurde der Chi-Quadrat-Test für abhängige Stichproben angewandt. Um das Auftreten zufälliger Signifikanzen zu vermeiden, wurde zusätzlich der Exakte Test nach Fisher angewandt. Bei sämtlichen Tests wurden signifikante Unterschiede mit einem p-Wert $<0,05$ definiert.

3.13 Software

Die Auswahl der IMRT-Patienten erfolgte aus dem Epikrisenarchiv im Intranet der Klinik für Strahlentherapie der Charité des CCM beziehungsweise des CVK. Als Datenbanksoftware für die erhobenen Daten aus den Patientenakten und den beantworteten Fragebögen diente Microsoft Excel. Zur Software für die statistischen Berechnungen siehe Absatz 3.13. Die Arbeit wurde in Microsoft Word verfasst.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut

Insgesamt wurden 188 Patienten untersucht, die in der Klinik für Strahlentherapie der Charité wegen eines Prostatakarzinoms in IMRT-Technik bestrahlt wurden.

4.1.1 Altersverteilung

Das Alter bei Bestrahlungsbeginn betrug für die Patienten im Median 66,9 Jahre, der Mittelwert beträgt 66,7 Jahre (Das Altersspektrum lag zwischen 44,6 und 79 Jahren.).

4.1.2 Risikoparameter

4.1.2.1 Risikogruppen und Radiatio

Es erfolgte die Einteilung der Patienten in Risikogruppen nach D'Amico, die den initialen PSA-Wert, den Gleason-Score und das klinische Tumorstadium nach AJCC berücksichtigen; zudem erfolgte die Einteilung in Gruppen nach Bestrahlungsdosis.

Risikogruppe	Patientenanzahl/ Prozentangabe
low risk	81 (43,1 %)
intermediate risk	70 (37,2 %)
high risk	37 (19,7 %)

Bestrahlungsdosis	Patientenanzahl/ Prozentangabe
≤ 78 Gy	68 (36,2 %)
80-82 Gy	120 (63,8 %)

Tabelle 3: Risikogruppeneinteilung der Patienten nach D'Amico; Gruppeneinteilung nach Bestrahlungsdosis ≤78 Gy und 80-82 Gy (Gy = Gray).

4.1.2.2 Tumorstadium, Initialer PSA-Wert, Gleason-Score

	Patientenanzahl	Prozentangabe
T-Stadium (AJCC 2002)		
T1b	5	(2,7 %)
T1c	89	(47,3 %)
T2a	40	(21,3 %)
T2b	25	(13,3 %)
T2c	8	(4,3 %)
T3a	21	(11,2 %)
T3b	0	(0 %)
PSA initial		
< 10 ng/ml	125	(66,5 %)
> 10 ng/ml < 20 ng/ml	44	(23,4 %)
> 20 ng/ml	19	(10,1 %)
Gleason-Score		
2 – 6	135	(71,8 %)
7	36	(19,1 %)
8-10	17	(9,0 %)

Tabelle 4: Tumorstadium, Initialer PSA-Wert, Gleason-Score.

Der initiale Serum-PSA-Wert der IMRT-Patienten lag zwischen 0,5 ng/ml und 102 ng/ml mit einem Mittelwert von 11,3 ng/ml, einem Median von 8,6 ng/ml und einer Standardabweichung von 13,5 ng/ml.

4.1.3 Follow-Up

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der 188 Patienten beträgt 43,2 Monate bei einem minimalen Follow-Up (FU) von 2 und einem maximalen Follow-Up von 85,7 Monaten. Im Median beträgt die Nachbeobachtungszeit 41,2 Monate (Standardabweichung 20,1 Monate).

Der Zeitpunkt des aktuellsten Follow-Ups wurde als Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens bestimmt. Sechs Patienten waren zum Zeitpunkt der Fragebogenerstellung bereits verstorben. Da für diese Patienten ein aktuelles Follow-Up nicht durchführbar war, wurde der Zeitpunkt der letzten erfassten Nachsorgeuntersuchung als Zeitpunkt des aktuellsten Follow-Ups festgelegt. Dies gilt auch für die Patienten, die den Fragebogen hinsichtlich des PSA-Follow-Up nicht beantworteten.

4.2 Rezidivanalyse

4.2.1 Biochemisches Rezidiv

Die Definition des PSA-Rezidivs erfolgt zum einen anhand des ASTRO-Konsensus aus dem Jahre 1996, bei welchem drei konsekutive PSA-Anstiege oberhalb des posttherapeutischen Nadirs als Rezidiv definiert werden und zum anderen anhand der Phoenix-Klassifikation, wobei hier der posttherapeutische Nadir +2ng/ml als Rezidiv gilt.

	ASTRO	**Phoenix**	**p**
Risikogruppe	**Ereignisse (%)**	**Ereignisse (%)**	
1	12 (14,8 %)	5 (6,2 %)	n. s.
2	7 (10 %)	6 (8,6 %)	n. s.
3	7 (18,9 %)	3 (8,1 %)	n. s.

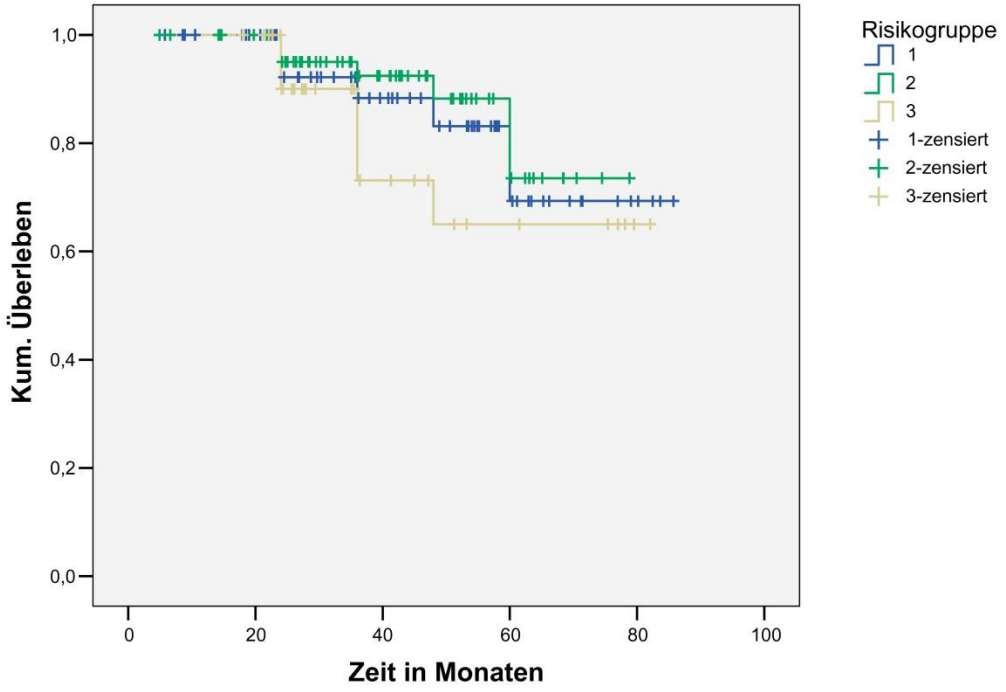
	ASTRO	**Phoenix**	**p**
Gesamt	**Ereignisse (%)**	**Ereignisse (%)**	
	26 (13,8 %)	14 (7,4 %)	0,044

Tabelle 5: PSA-Rezidive nach ASTRO- und Phoenix-Definition nach D'Amico Risikogruppen und gesamt.

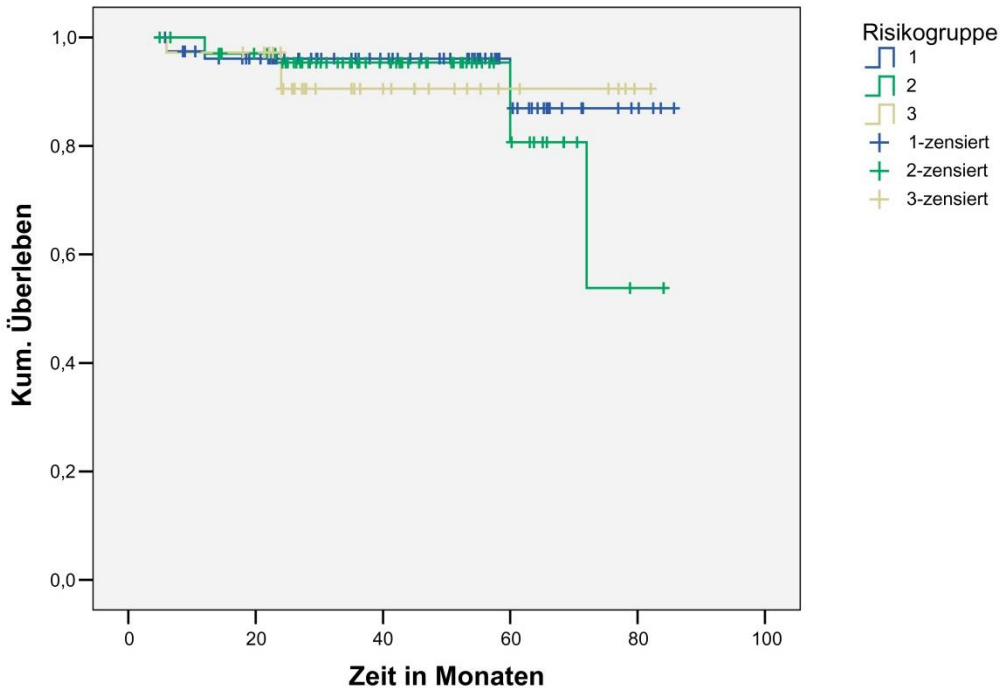
Wie Tabelle 5 zeigt, ist die Gesamtanzahl der biochemischen Rezidive im Vergleich der ASTRO-Definition mit der Phoenix-Definition signifikant höher, was die Umstellung auf Letztere im Jahr 2006 bestätigt[83]. Jedoch bestand sowohl innerhalb als auch zwischen den einzelnen Risikogruppen nach der ASTRO-Definition gegenüber der Phoenix-Definition in Bezug auf ein PSA-Rezidiv kein signifikanter Unterschied.

Anhand von zwei Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 5, nachfolgende Seite) wird die Eintrittswahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO-Definition (A) und nach Phoenix-Definition (B) in den verschiedenen Risikogruppen nach D'Amico angezeigt.

Für jeden Zeitpunkt in Monaten (x-Achse) kann der Prozentsatz der Patienten, bei denen noch kein PSA-Rezidiv aufgetreten ist, abgelesen werden (y-Achse), wobei der Wert 1,0 einhundert Prozent der Patienten entspricht. Nach ASTRO-Definition (A) beträgt das kumulative biochemisch rezidivfreie Überleben in den Risikogruppen 1, 2 und 3 nach 40 Monaten ca. 92 %, 95 % und 90 %, nach Phoenix-Definition (B) ca. 95 %, 94 % und 90 %.



A



B

Abbildung 5: Eintrittswahrscheinlichkeit eines biochemischen Rezidivs nach ASTRO- (A) und Phoenix-Definition (B) in den verschiedenen Risikogruppen nach D'Amico.

	ASTRO		Phoenix		p
PSA-Wert	**Ereignisse (%)**		**Ereignisse (%)**		
<10 ng/ml	18	(14,4 %)	4	(3,2 %)	0,0017
> 10 ng/ml < 20 ng/ml	8	(18,2 %)	10	(22,7 %)	n.s.
>20 ng/ml	0	(0 %)	0	(0 %)	n.s.
Gleason-Score					
2-6	19	(11,9 %)	8	(5,9 %)	0,025
7	5	(13,9 %)	4	(11,1 %)	n.s.
8-10	2	(11,8 %)	2	(11,8 %)	n.s.
Tumorstadium					
1 (T1-T2a)	15	(12 %)	8	(5 %)	n.s.
2 (T2b)	2	(8 %)	2	(8 %)	n.s.
3 (T2c-T3a)	9	(31 %)	4	(13,8 %)	n.s.

Tabelle 6: Rate biochemischer Rezidive in Abhängigkeit von Ausgangs-PSA-Wert, Gleason-Score und Tumorstadium (ASTRO- und Phoenix-Definition).

Tabelle 6 zeigt, dass innerhalb der PSA-Wert-Gruppe <10 ng/ml bezüglich des Auftretens eines PSA-Rezidivs nach ASTRO-Definition gegenüber Phoenix-Definition eine signifikante Erhöhung bestand. Innerhalb der PSA-Wert-Gruppe 10-20 ng/ml bestanden keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb der PSA-Wert-Gruppe >20 ng/ml kam es insgesamt, unter Berücksichtigung beider Definitionen, zu keinem PSA-Rezidiv. Auch war das Auftreten eines biochemischen Rezidivs zwischen den einzelnen PSA-Wert-Gruppen nach ASTRO-Definition respektive Phoenix-Definition nicht signifikant verschieden.

Innerhalb der Gleason-Score-Gruppe 2-6 bestand bezüglich des Auftretens eines PSA-Rezidivs nach ASTRO-Definition gegenüber Phoenix-Definition eine signifikante Erhöhung. Innerhalb der Gleason-Score-Gruppen 7 und 8-10 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch war das Auftreten eines biochemischen Rezidivs zwischen den drei Risikogruppen nach jeweiliger Definition nicht signifikant verschieden.

Das Auftreten eines PSA-Rezidivs nach ASTRO-Definition im Vergleich zur Phoenix-Definition war innerhalb aller Tumorstadium-Gruppen nicht signifikant verschieden. Jedoch war das Auftreten eines PSA-Rezidivs zwischen den einzelnen Tumorstadium-Gruppen nach ASTRO-Definition für Tumorstadium-Gruppe 3 sowohl gegenüber Tumorstadium-Gruppe 1 als auch 2 signifikant erhöht (p = 0,006* und p = 0,0361*; *Exakter Test nach Fisher). Nach Phoenix-Definition gab es zwischen den einzelnen Tumorstadium-Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

	Gesamt	ASTRO		Phoenix		p
Hormontherapie	**Ereignisse (%)**	**Ereignisse (%)**		**Ereignisse (%)**		
Gesamt	182	26	(14,3 %)	14	(7,7 %)	
Ja	104	9	(8,7 %)	4	(4,8 %)	n.s.
Nein	78	16	(20,5 %)	10	(11,5 %)	n.s.

Tabelle 7: Biochemisches Rezidiv bei erfolgter Hormontherapie (ASTRO- und Phoenix-Definition).

Tabelle 7 zeigt, dass die Anzahl der aufgetretenen PSA-Rezidive bezüglich der ASTRO-Definition im Vergleich zur Phoenix-Definition innerhalb der Gruppen „erfolgte Hormonentzugstherapie (Ja)“ respektive „nicht erfolgte Hormonentzugstherapie (Nein)“ nicht signifikant verschieden ist. Das Auftreten eines biochemischen Rezidivs war jedoch, sowohl nach ASTRO-Definition als auch nach Phoenix-Definition, zwischen der Gruppe „nicht erfolgte Hormonentzugstherapie (Nein)“ gegenüber der Gruppe „erfolgte Hormonentzugstherapie (Ja)“ signifikant erhöht (p = 0,028* und p = 0,045*; *Exakter Test nach Fisher).

	Gesamt	ASTRO		Phoenix		p
BMI	**Ereignisse (%)**	**Ereignisse (%)**		**Ereignisse (%)**		
Gesamt	148	22	(14,9 %)	9	(6,1 %)	
≤ 25	59	8	(13,6 %)	3	(5,1 %)	n.s.
≥ 25	89	14	(15,7 %)	6	(6,7 %)	n.s.

Tabelle 8: Biochemisches Rezidiv nach BMI ≤25 und ≥25 (ASTRO- und Phoenix-Definition).

Tabelle 8 zeigt, dass die Anzahl der aufgetretenen PSA-Rezidive bezüglich der ASTRO- im Vergleich zur Phoenix-Definition innerhalb der Gruppe BMI ≤ 25 bzw. BMI ≥ 25 nicht signifikant verschieden war, auch zwischen den Gruppen, also ≤ 25 gegenüber BMI ≥ 25 gab es nach jeweiliger Definition keine signifikanten Unterschiede.

	Gesamt	ASTRO		Phoenix	
Begleiterkrankung	**Patienten**	**Ereignisse (%)**		**Ereignisse (%)**	
Diabetes					
Gesamt	149	22	(14,8 %)	9	(6 %)
0	139	21	(14,1 %)	9	(6,5 %)
1	10	1	(10 %)	0	(0 %)
Hypercholesterinämie					
Gesamt	149	22	(14,8 %)	9	(6 %)
0	98	18	(18,4 %)	4	(4,1 %)
1	51	4	(7,8 %)	5	(9,8 %)
Hyperlipidämie					
Gesamt	149	22	(14,8 %)	9	(94 %)
0	127	21	(16,5 %)	0	(0 %)
1	22	1	(4,5 %)	9	(7,1 %)
Hypertonus					
Gesamt	149	22	(14,8 %)	9	(94 %)
0	105	16	(15,2 %)	4	(3,8 %)
1	44	6	(13,6 %)	5	(11,4 %)
PAVK					
Gesamt	149	22	(14,8 %)	9	(94 %)
0	133	17	(12,8 %)	7	(5,3 %)
1	16	5	(31,2 %)	2	(12,5 %)

Tabelle 9: Biochemisches Rezidiv bei vorbestehenden Begleiterkrankungen (ASTRO- und Phoenix-Definition).

Das Auftreten eines biochemischen Rezidivs bezüglich einer vorbestehenden Begleiterkrankung wird in Tabelle 9 analysiert. Nur innerhalb der Hyperlipidämie-Gruppe bestand nach der Phoenix-Definition eine signifikante Erhöhung bei „vorbestehender Hyperlipidämie (1)“ gegenüber „nicht vorbestehender Hyperlipidämie (0)“ (p = <0,01*; *Exakter Test nach Fisher).

4.2.2 Metastasenfreies Überleben

Zum Ende des FU hatten fünf der 188 Patienten Metastasen entwickelt, was einem metastasenfreien Überleben von 97,3 % entspricht. Drei der betroffenen Patienten waren Hochrisikopatienten. Je einer war Mittel- bzw. Niedrigrisikopatient (Niedrigrisikogruppe: ein Patient TM 1c; Mittelrisikogruppe: ein Patient TM 2b; Hochrisikogruppe: ein Patient TM 2c, zwei Patienten je TM 3a – einer davon mit Zweitmalignom). Dies entspricht einem metastasenfreien Überleben von 99,5 % in den Risikogruppen 1 und 2 sowie 98,4 % in der Risikogruppe 3.

4.2.3 Krebssspezifisches Überleben, Gesamtüberleben

Insgesamt waren am Ende der Nachbeobachtungszeit sechs Patienten verstorben, von denen zwei Patienten aus der Niedrigrisikogruppe (TM 1c bzw. TM 2a) und vier Patienten aus der Hochrisikogruppe stammten. Insgesamt entspricht dies einem Gesamtüberleben von 96,8 %.

Alle vier Hochrisikopatienten wiesen einen 3a Tumor auf. Zwei dieser vier Patienten entwickelten, wie im vorangegangenen Absatz beschrieben, Metastasen.

Bei einem der insgesamt sechs betroffenen Patienten konnte abschließend geklärt werden, dass er aufgrund seiner Prostatakarzinomerkrankung verstorben war – das PCa-spezifische Überleben beträgt somit 99,5%.

4.3 Toxizitäten

4.3.1 Urogenitale Toxizität

In Tabelle 10, „Urogenitale Toxizität gesamt“, wurde die Häufigkeit urogenitaler Nebenwirkungen zusammenfassend betrachtet. Insgesamt wären 1128 Ereignisse möglich (188 Patienten x 6 zu untersuchende Parameter), was 100 % entspräche.

UG-Toxizität gesamt	**Akut-Toxizität**			**Spät-Toxizität**		
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
In %	18,8	6,4	1	10,7	2,9	0,2
Ereignisse	231	78	12	131	35	2

Tabelle 10: UG-Toxizität gesamt, Graduierung nach CTCAE v3.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events).*

Tabelle 11 zeigt das Akut- und Spät-Toxizitätsprofil für die Nebenwirkungen Inkontinenz, Miktionsfrequenz, Blasenspasmen, Hämaturie, Nykturie und Dysurie. Als Akut- und Spätnebenwirkungen ersten und zweiten Grades traten am häufigsten Nykturie, Pollakisurie und Inkontinenz auf. Eine Pollakisurie, Nykturie und Dysurie dritten Grades als Akutnebenwirkung traten mit einer Häufigkeit von 6, 3 und 3 Ereignissen auf. Als Spätnebenwirkungen dritten Grades traten Inkontinenz und Nykturie mit je einem Ereignis auf.

UG-Toxizität Detail	**Akut-Toxizität**			**Spät-Toxizität**		
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
Nebenwirkung						
Inkontinenz (%)	20,2	3,12	0	11,2	4,3	0
Ereignisse	38	6	0	21	8	1
Miktionsfrequenz (%)	35,1	17,6	3,2	23,4	8	0
Ereignisse	66	33	6	44	15	0
Blasenspasmen (%)	6,4	3,2	0	2,12	0	0
Ereignisse	12	6	0	4	0	0
Hämaturie (%)	4,3	2,12	0	0,53	0,53	0
Ereignisse	8	4	0	1	1	0
Nykturie (%)	40,4	11,2	1,6	27,7	5,89	0,5
Ereignisse	76	21	3	52	11	1
Dysurie (%)	16,5	5,31	1,6	4,8	0	0
Ereignisse	31	10	3	9	0	0

Tabelle 11: UG-Toxizität Detail, Graduierung nach CTCAE v3.0.

Die Werte der Spät-Toxizität wurden in Tabelle 12 jeweilig in Beziehung gesetzt zu den prätherapeutischen Werten, wobei bei einem mittleren Follow-Up von ca. 43 Monaten 3 der 6 Parameter (Blasenspasmen, Hämaturie und Dysurie) sowohl insgesamt als auch innerhalb des jeweiligen Schweregrades auf die Ausgangswerte zurückfielen. In Abbildung 6 (nachfolgende Seite) werden diese drei Toxizitätsparameter im Verlauf in Graduierung und Häufigkeit aufgeschlüsselt dargestellt.

Drei Parameter (Inkontinenz, Miktionsfrequenz, Nykturie) waren dagegen im Spätverlauf insgesamt weiterhin signifikant erhöht. Auch die Inkontinenz Grad 2 war im Verlauf gegenüber den Ausgangswerten weiterhin signifikant erhöht (p = 0,03*, *Exakter Test nach Fisher).

	Prä-Radiatio			**Spät-Toxizität**			**p**
Nebenwirkung / Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	
Inkontinenz (%)	5,9	0,5	0	11,2	4,3	0,5	0,003
Ereignisse	11	1	0	21	8	1	
Miktionsfrequenz (%)	18,0	3,2	0	23,4	8	0	0,026
Ereignisse	34	6	0	44	15	0	
Blasenspasmen (%)	1,6	0	0	2,1	0	0	n. s.
Ereignisse	3	0	0	4	0	0	
Hämaturie (%)	1,0	1,56	0	0,53	0,53	0	n. s.
Ereignisse	2	3	0	1	1	0	
Nykturie (%)	16	3,12	0	27,7	5,9	0,5	0,001
Ereignisse	30	6	0	52	11	1	
Dysurie (%)	5,9	0,5	0	4,78	0	0	n. s.
Ereignisse	11	1	0	9	0	0	

Tabelle 12: Vorbestehende urogenitale Beschwerden vs. Spät-Toxizität, Graduierung nach CTCAE v3.0.

Mit ansteigender Risikogruppe vergrößert sich das Bestrahlungsvolumen aufgrund der Zielvolumendefinition (siehe oben). Die Annahme, ob hierbei eine Zunahme der akuten und Spätnebenwirkungen resultiert, ist in Abbildung 6 dargestellt (nachfolgende Seite).

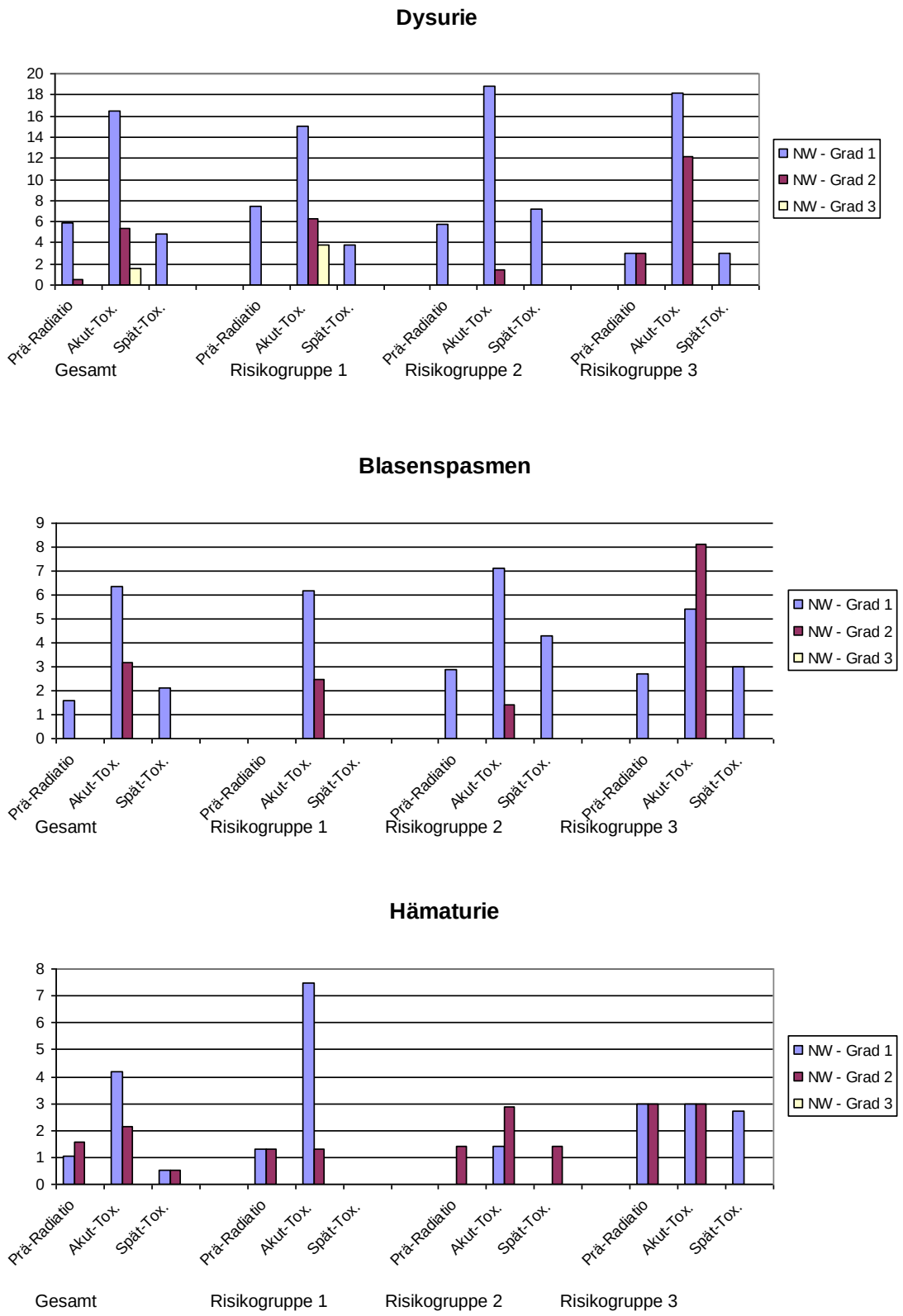


Abbildung 6: Dysurie, Blasenspasmen, Hämaturie: gesamt und Risikogruppe 1-3 in Ausprägung und Häufigkeit.

4.3.2 Gastrointestinale Toxizität

Auch für die gastrointestinale Toxizität erfolgt in Tabelle 13, analog zu der urogenitalen Toxizität, die Betrachtung der Gesamthäufigkeit der eingetretenen Ereignisse. Insgesamt wären 1316 Ereignisse möglich (188 Patienten x 7 zu untersuchende Parameter), was 100 % entspräche. In der darauffolgenden Tabelle 14, werden die einzelnen Akut- und Spät-Toxizitätsparameter in Anzahl und Graduierung aufgelistet.

GI-Toxizität gesamt	**Akut-Toxizität**			**Spät-Toxizität**		
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
In %	16,0	3,34	0,8	9,7	2	0,4
Ereignisse	211	44	11	127	26	5

Tabelle 13: GI-Toxizität gesamt, Graduierung nach CTCAE v3.0.

GI-Toxizität Detail	**Akut-Toxizität**			**Spät-Toxizität**		
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
Nebenwirkung						
Diarrhö (%)	30,9	1,1	0,5	8,51	0	0
Ereignisse	58	2	1	16	0	0
Rektale Schmerzen (%)	16,5	3,72	2,12	5,9	0	0
Ereignisse	31	7	4	11	0	0
Stuhlinkontinenz (%)	9,6	1	0,5	8	0,5	1,1
Ereignisse	18	2	1	15	1	2
Abdominalkrämpfe (%)	8	1,1	1,1	5,3	1,6	0
Ereignisse	15	2	2	10	3	0
Rektale Blutung (%)	13,3	0,5	0	9	0	0
Ereignisse	25	1	0	17	0	0
Obstipation (%)	9,6	1,6	0,5	8	1,6	0,5
Ereignisse	18	3	1	15	3	1
Hämorrhoidale						
Beschwerden (%)	24,5	9	1,1	22,9	8,5	1,1
Ereignisse	46	17	2	43	16	2

Tabelle 14: GI-Toxizität Detail, Graduierung nach CTCAE v3.0.

Die häufigsten gastrointestinalen Akut- und Spätnebenwirkungen ersten Grades waren hämorrhoidale Beschwerden, Diarrhö, rektale Schmerzen und rektale Blutungen. Als häufigste Akutnebenwirkungen zweiten Grades traten hämorrhoidale Beschwerden und rektale Schmerzen auf, als häufigst-Spätnebenwirkungen zweiten Grades hämorrhoidale Beschwerden, Obstipation und Abdominalkrämpfe.

Insgesamt fiel sowohl die GI-Akut- als auch -Spät-Toxizität dritten Grades gering aus: die Akut-Toxizität am häufigsten mit rektalen Schmerzen, Abdominalkrämpfen und hämorrhoidale Beschwerden mit je vier, zwei und zwei Ereignissen; die Spät-Toxizität mit Stuhlinkontinenz und hämorrhoidale Beschwerden mit je zwei Ereignissen. Bezüglich der gastrointestinalen Toxizität wurden, wie bei der urogenitalen Toxizität, die Daten der Spät-Toxizität im Vergleich zu den prä-therapeutischen Werten analysiert.

Nach 43 Monaten, zeigten 4 der 7 Parameter einen signifikanten Unterschied zur Situation vor Radiatio (Tabelle 15). Rektale Schmerzen, Stuhlinkontinenz, rektale Blutungen und Obstipation ersten Grades waren signifikant erhöht (rektale Schmerzen: p = 0,005*, Stuhlinkontinenz: p = <0,001*, rektale Blutungen p = 0,029*, Obstipation p = 0,03*; *Exakter Test nach Fisher). Nebenwirkungen 2. und 3. Grades waren nicht signifikant erhöht.

	Prä-Radiatio			Spät-Toxizität			p
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	
Diarrhoe (%)	3,7	0	0	8,5	0	0	n. s.
Ereignisse	7	0	0	16	0	0	
Rektale Schmerzen (%)	0,5	0,5	0	5,9	0	0	0,02
Ereignisse	1	1	0	11	0	0	
Stuhlinkontinenz (%)	1,1	0	0	8	0,53	1,1	<0,001
Ereignisse	2	0	0	15	1	2	
Abdominalkrämpfe (%)	2,7	0	0	5,3	1,6	0	n. s.
Ereignisse	5	0	0	10	3	0	
Rektale Blutung (%)	3,2	0	0	9	0	0	0,03
Ereignisse	6	0	0	17	0	0	
Obstipation (%)	2,7	1,1	0,5	8	1,6	0,5	0,02
Ereignisse	5	2	1	15	3	1	
Hämorrhoidale (%)							
Beschwerden	24,5	10,7	0	22,9	8,5	1,1	n. s.
Ereignisse	46	20	0	43	16	2	

Tabelle 15: Vorbestehende gastrointestinale Beschwerden vs. Spät-Toxizität, Graduierung nach CTCAE v3.0.

4.3.3 Sexualfunktion

In Tabelle 16 und 17 werden zum einen die posttherapeutischen Einschränkungen der Sexualfunktion (akut/ spät) aufgeschlüsselt dargestellt und zum anderen die prätherapeutischen Einschränkungen mit der Spät-Toxizität verglichen.

Sexualfunktion	Akut-Toxizität			Spät-Toxizität		
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
Libidoverlust (%)	37,8	5,3	0	34,6	5,3	0
Ereignisse	71	10	0	65	10	0

Tabelle 16: Einschränkung der Sexualfunktion nach Bestrahlungstherapie, Graduierung nach CTCAE v3.0.

	Prä-Radiatio			Spät-Toxizität			p
Grad	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	
Erektile Dysfunktion (%)	23,9	5,3	3,2	38,9	17	9	p<0,001
Ereignisse	45	10	6	73	32	17	
Libidoverlust (%)	21,3	2,1	0	34,6	5,3	0	p<0,001
Ereignisse	40	4	0	65	10	0	

Tabelle 17: Einschränkung der Sexualfunktion vor vs. nach Bestrahlungstherapie, Graduierung nach CTCAE v3.0.

Bei einem mittleren Follow-Up von ca. 43 Monaten fiel insgesamt keiner der beiden betrachteten Parameter auf das Ausgangsniveau zurück. Die erektile Dysfunktion war sowohl insgesamt als auch in allen drei Ausprägungen – leicht, mittel und schwer – signifikant höher ausgeprägt als vor der Strahlentherapie (Grad 1, 2, 3 mit p = 0,002*, p = 0,004* und p = 0,02*; *Exakter Test nach Fisher). In Bezug auf den Libidoverlust bestand insgesamt und innerhalb der leichten Ausprägung eine signifikante Erhöhung (Grad 1 mit p = 0,01*, *Exakter Test nach Fisher).

5 Diskussion

5.1 Technische Entwicklung der externen Radiotherapie und Dosiseskalation

5.1.1 Technische Entwicklung der externen Radiotherapie

Konzeptionelle und technische Pionierarbeit im Bereich der externen Bestrahlungstherapie wurde in den späten 1950er und frühen 1960er Jahren geleistet.

Wegweisende Beiträge machte Takahashi[86]. In seiner Arbeit formulierte er konzeptionelle Ansätze für sowohl 3D-CRT als auch IMRT und führte bereits dynamische Bestrahlungen mit Hilfe eines speziell entwickelten Blendensystems durch, das man als erstes MLC-System bezeichnen könnte.

Wegbereitend war auch die Arbeit verschiedener Forschungsgruppen am MIT (Massachusetts Institute of Technology) um Wright et al.[87] und Proimos et al.[88], die ein asynchron arbeitendes Kollimatorsystem, ähnlich dem von Takahashi, entwickelten. Am Royal Northern Hospital England kamen dann 1965, im Rahmen des Tracking Cobalt Projektes, die ersten sogenannten „Cobalt-60 Teletherapy machines“ zum Einsatz, die eine Bestrahlung mittels rotierender Gantry, um den stationär liegenden Patienten erlaubten[89]. Die Arbeit wurde in den 1970er und frühen 1980er Jahren von Davy und Brace[90] am Royal Free Hospital in London extendiert. Wichtige Impulse kamen zudem von der Harvard Medical School, wo insbesondere Bjärngard und Kijewski[91 92] essentielle konzeptionelle Ansätze zur Optimierung der externen Radiotherapie beschrieben. Bedauerlicherweise waren zu diesem Zeitpunkt die verfügbaren Computersysteme nicht weit genug entwickelt, um die nötigen Berechnungskapazitäten für die praktische Durchführung einer 3D-CRT respektive einer IMRT zu ermöglichen. Kontinuierlicher technischer Fortschritt und verbesserte Computersysteme ebneten in den 1980er Jahren dann den Weg zu modernen, weiter ausgereiften Strahlentherapiemethoden. Das Konzept einer „dose distrubution to an abstract donut-shaped target volumen“, dem Konzept einer „Dosisverteilung auch irregulär konfigurierter Zielvolumina mit Aussparung eines Zentralvolumens“, von Brahme et. al.[93] Anfang der 1980er Jahre sollte den weiteren Weg der IMRT-Entwicklung bestimmen. Die Einführung kommerzieller MCLs und die parallele Entwicklung immer leistungsfähigerer medizinischer Computersysteme unterstützten die Entwicklung und Verbreitung der IMRT. Erste Studien über Behandlungen in IMRT-Technik publizierten Ling et al.[94] am MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York), wo die Technik seit Anfang der 1990er eingesetzt wurde. Die Klinik für Strahlentherapie der Charité (CCM und CVK) implementierte die IMRT 1999 zur Therapie von Prostatakrebspatienten.

5.1.2 Dosiseskalation und biochemisch rezidivfreies Überleben

Bereits Mitte der 1990er Jahre führte die Beobachtung einer Dosis-Effekt-Beziehung der externen RT allgemein, und speziell bei der Bestrahlung des Prostatakarzinoms, zu einer stetigen Dosiseskalation. Dadurch konnten die biochemischen Rezidivraten, das metastasenfreie Überleben und das Ergebnis bezüglich der Gesamtmortalität verbessert werden. Möglich wurde dies durch die technische Ausreifung der externen Strahlentherapie, speziell der 3D-CRT (siehe auch Kapitel 5.1.1), mit der gezielt eine entsprechende, patientenindividuelle Strahlendosis appliziert werden konnte, ohne angrenzende Risikoorgane zu stark zu belasten. Dies zeigten Zelefsky et al.[95] bereits 1995 bei einer Gruppe von insgesamt 432 Patienten mit T1c-T3 PCa, bei Bestrahlungsdosen von 64,8-66,6 Gy, 70,2 Gy, 75,6 Gy und 81 Gy. Bei der mit 70,2 Gy bestrahlten Patientengruppe, die prätherapeutisch einen PSA-Wert von ≦20 ng/ml aufwiesen, zeigte sich eine signifikant verbesserte PSA-Kontrolle auf Werte von <1ng/ml post radiationem gegenüber der Gruppe, die mit 64,8-66,6 Gy bestrahlt wurde. Zelefskys Studie baute auf Ergebnissen von Leibel et al.[96] auf, die ein Jahr zuvor am selben Institut, dem MSKCC, mit niedrigeren Dosisgruppen zu ähnlichen Ergebnissen kamen. Aufgrund der zu kurzen Follow-Up-Zeiten konnten hier allerdings in den höheren Bestrahlungsgruppen keine vergleichenden Aussagen gemacht werden. Zelefsky et al. setzten die Arbeit fort und veröffentlichten 1998[97] und 1999[98] zwei umfangreiche Studien, die das 5-jährige rezidivfreie Überleben und die Spättoxizität bei 743 in 3D-konformaler Technik bestrahlter Patienten untersuchten.

Bei einer Dosiserhöhung zwischen 64,8 bis 81 Gy zeigte sich ab 75,5 Gy ein signifikant verbessertes biochemisch rezidivfreies Überleben in der Mittel- und Hoch-Risiko-Gruppe bei tolerabler gastrointestinaler und urogenitaler Spättoxizität. 2001 belegten Zelefsky et al.[99] in einer weiteren Studie verbesserte Ergebnisse, bezüglich einerseits eines PSA-Rezidivs und andererseits der Spättoxizität, bei einer Dosiserhöhung in allen Risikogruppen für sowohl in 3D-CRT als auch für in IMRT-Technik bestrahlter Patienten. Die Dosis war am stärksten prädiktiv für die PSA-Rezidivfreiheit.

Hanks et al.[100] untersuchten zwischen 1989 und 1992 am Fox Chase Center, Philadelphia, 132 Patienten, die mit Dosen von 63 bis 79 Gy bestrahlt wurden. In den Ergebnissen ihrer 1998 publizierten Studie konnten sie bei einem medianen Follow-Up von 60 Monaten, in der mittleren Risikogruppe (PSA 10-19,9 ng/ml), zwischen 70 Gy und 76 Gy, einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der biochemischen Kontrollraten nachweisen. So betrug die Rate der biochemischen Rezidive bei 70 Gy 65 % gegenüber nur 25 % bei 76 Gy. Auch in der Risikogruppe von PSA ≧20 ng/ml zeigten sich signifikant niedrigere PSA-Rezidivraten in der höheren Dosisgruppe. Allerdings konnte im Bereich der Niedrigrisikogruppe keine Verbesserung der Rezidivraten nachgewiesen werden. Als Schlussfolgerung sahen Hanks et al. eine hochsignifikante Verringerung der Rezidivraten in der mittleren Risikogruppe. Zudem kamen sie zu dem wichtigen Ergebnis, dass eine Eskalation um 1 Gy zu einer Verminderung des Rezidivrisikos um 8% führt. Eine zwei Jahre später publizierte Folgestudie von Hanks et al.[101] mit 618 Patienten, untermauerte die Ergebnisse bezüglich eines PSA-Rezidivs. Die Patienten wurden in iPSA-abhängige Risikokogruppen eingeteilt (Niedrigrisikogruppe iPSA <10 ng/ml, Mittelrisikogruppe iPSA 10-19,9 ng/ml, Hochrisikogruppe iPSA 20+ ng/ml), danach erfolgte die Einteilung in jeweils 6 Subgruppen (in Abhängigkeit von T-Stadium, Gleason-Score und perineuraler Invasion). Für 4 von 6 Subgruppen innerhalb der Mittelrisikogruppe zeigte sich nach ASTRO-Definition ein signifikant

vermindertes PSA-Rezidiv bei 73-78 Gy. Allerdings zeigte sich auch in dieser Arbeit keine signifikante Verbesserung der PSA-Rezidivraten in der Niedrigrisikogruppe oberhalb einer Gesamtdosis von 72 Gy.

Symon et al.[102] kommen in einer Studie, die 1473 in 3D-konformaler Technik bestrahlte Patienten untersucht, zu einem ähnlichen Ergebnis wie Hanks. Die Patienten wurden zwischen 60 bis 80,4 Gy bestrahlt. Unter Einschluss verschiedener Definitionen und bei einem medianen FU von 35,2 Monaten, war die PSA-Rezidivrate hochsignifikant niedriger in der Gruppe mit mittlerem Risiko, wobei auch hier jede Dosiseskalation um 1 Gy eine Verringerung des biochemischen Rezidivs um 8% zeigte. Pollack et al.[103] untersuchten die Wirksamkeit einer Dosiserhöhung bei 1127 Patienten bei Gesamtdosen von <67 Gy, 67 bis 77 Gy und >77 Gy, wobei die Patienten in risikofaktorenabhängige Subgruppen unterteilt wurden. Eine signifikante Verbesserung des Ergebnisses des PSA-Rezidivs, zeigte sich in der Dosisgruppe 67-77 Gy gegenüber 77 Gy bei den Patienten mit einem iPSA >10 ng/ml respektive Tumorstadium T1/T2 und einem Gleason-Score von 2-6. Bei einem 4-jährigen FU sahen die Autoren einen hochsignifikanten linearen Zusammenhang bei einer Dosiseskalation von 60 bis 78 Gy in der Intermediate-Risk-Group.

Eine später, 2002 publizierte Studie Pollacks et al.[104] untermauerte die positive Wirkung der Dosiseskalation. Untersucht wurde die Bestrahlungseffizienz zwischen 70 Gy bzw. 78 Gy.

Bei einer Dosissteigerung von 8 Gy und einem medianen FU von 5 Jahren verminderten sich die Rückfallraten hochsignifikant in der Mittel- und Hochrisikogruppe, allerdings mit begleitendem Anstieg der gastrointestinalen Toxizität.

Ähnliche Resultate zeigten sich bei Michalskis et al.[105], die bei eskalierter Dosis ansteigende Toxizitätswerte feststellten, wobei sich diese weniger ausgeprägt zeigten als erwartet. Pollack et al. wiesen darauf hin, dass die vermittelten Ergebnisse als untere Grenze, des durch Dosiseskalation Erreichbaren, zu interpretieren seien – dies nicht zuletzt aufgrund der Tatsache technischer Fortentwicklung konformaler und intensitätsmodulierter Verfahren, mit verbesserten Planungs- und Applikationsmethoden, welche beispielsweise Organbewegungen und Setupfehler einbeziehen.

Ähnliche Erfahrungen mit dosiseskalierter RT machten Lyons et al.[106]. In allen Risiko- und Risikosubgruppen der 738 Studienteilnehmer führte eine Dosissteigerung >72 Gy zu einem signifikant verbesserten biochemisch rezidivfreien Überleben. Cheung et al.[107] sahen in ihrer Studie von 2003, einen Vorteil der Dosiseskalation in der gesamten Hochrisikogruppe, mit einer signifikanten Verlängerung der PSA-Rezidivfreiheit bei 78 Gy und der Vermutung einer konsekutiven Erhöhung der Rezidivfreiheit um weitere 10 %, bei einer Dosissteigerung um weitere 5 Gy. Eine zwei Jahre später veröffentlichte Studie der gleichen Arbeitsgruppe[108] zeigte bei einem FU von 5 Jahren verbesserte Ergebnisse bezüglich des PSA-Rezidivs bei eskalierter Dosis in der Mittel- und Hochrisikogruppe, insbesondere bei hohen PSA-Ausgangswerten. In der Niedrigrisikogruppe schien sich die Dosis-Effekt-Beziehung bei 78 Gy zu stabilisieren – ohne eine weitere Verbesserung der Tumorkontrolle.

Jacob et al. konstatierten anhand zweier Studien von 2004 bzw. 2005 [109] [110] mit 835 Patienten bzw. 420 Patienten den Dosiseskalationseffekt bezüglich des PSA-rezidivfreien Überlebens, der Fernmetastasierung und des Gesamtüberlebens. Die Subgruppenanalyse von 2005 untersuchte dabei Hochri-

sikopatienten mit einer >15-prozentigen Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenbeteiligung. Die Bestrahlungsdosis war der signifikanteste determinierende Faktor für das rezidivfreie Überleben – noch vor T-Stadium, Gleason-Score und initialem PSA-Wert.

Während verschiedene Studien ein verbessertes Outcome bezogen auf ein PSA-Rezidiv nur in den Prognosegruppen mittleren oder hohen Risikoprofils feststellten, belegten Kupelian et al.[111] 2001 und Zietman et al.[112] 2005 dies auch in Low-Risk-Kohorten. Bei einem FU von 8 Jahren war bei Kupelian et al. die PSA-Rezidivfreiheit bei Dosen >72 Gy signifikant höher als bei <72 Gy. Als Empfehlung sprachen sich die Autoren für Dosen >74 Gy aus.

Zietman et al. untersuchten in einer randomisierten Phase-III-Studie 393 Patienten niedrigen Risikos, bei Dosiswerten zwischen 70,2 Gy und 79,2 Gy. Das 5-jährige PSA-rezidivfreie Überleben betrug 80,4 % für die Hochdosis-Gruppe und 61,4 % für die Niedrigdosis-Gruppe. Auch bei einem längeren Follow-Up bestätigt sich ein Nutzen der Dosiseskalation[113].

Kuban et al.[114] zeigten in einer randomisierten Phase-III-Studie an 301 Patienten mit T1b-T3 PCa, die zwischen 70 bis 78 Gy bestrahlt wurden, bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 8,7 Jahren, eine PSA-Rezidivfreiheit von 78 % in der 78-Gy-Gruppe gegenüber 59 % in der 70-Gy-Gruppe. Besonders ausgeprägt zeigte sich dies bei den Subgruppen iPSA >10ng/ml.

Hier betrug das PSA-rezidivfreie Überleben in der Hochdosisgruppe 78 % gegenüber 39 % in der Niedrigdosisgruppe. Zudem war die krebsspezifische Mortalität in der Niedrigdosisgruppe beinahe doppelt so hoch.

Die Folgestudie mit längerem FU zeigte ebenfalls den Nutzen einer eskalierten Dosis[115]. Die gastrointestinale Spättoxizität >Grad 2 war allerdings mit 26 % bei 78 Gy gegenüber 13 % bei 70 Gy doppelt so hoch.

Dearnaley et al.[116] zeigten in ihrer 2007 kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie mit 843 Patienten die Wirksamkeit der Dosiseskalation. 422 Patienten wurden in 3D-CRT-Technik mit 74 Gy bestrahlt, 421 mit 64 Gy. Untersucht wurden die biochemische Rezidivfreiheit, der lokale Progress, die Metastasenfreiheit, das Gesamtüberleben und die Spättoxizität. Nach fünf Jahren betrug das biochemisch rezidivfreie Überleben in der 64-Gy-Gruppe 60 % und in der dosiseskalierten Gruppe 71 %; das metastasenfreie Überleben betrug 91 % bei Standardbestrahlung und 93 % bei Dosiseskalation. Die UG-Toxizität 3. Grades betrug nach 5 Jahren bei der Bestrahlung 64 Gy respektive 74 Gy, 2 % respektive 4 %, die GI-Toxizität 3-Grades 6 % respektive 10 %.

Die niederländische Forschungsgruppe von Al-Mamgani et al.[117] untersuchten die PSA-Rezidivfreiheit in einer prospektiven Phase-III-Studie bei 664 Patienten. Die Patienten wurden randomisierten Bestrahlungsgruppen von 68 Gy bzw. 78 Gy zugeordnet. Insbesondere die Mittelrisikogruppe profitierte von der Dosiseskalation.

Eine aktuelle Studie des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center von Zelefskys et al.[118] aus dem Jahr 2011 zeigt den Effekt der Dosiseskalation auf das Langzeitüberleben und auf das Auftreten von Fernmetastasen. Bei der retrospektiven Analyse wurden 2551 Patienten bei einem maximalen FU von bis zu 20 Jahren untersucht. Das mediane FU betrug 8 Jahre. Die Bestrahlungsdosen betrugen zwi-

schen 64,8 und 86,4 Gy. Die Bestrahlung erfolgte in 3D-CRT oder in IMRT-Technik. Die Strahlendosis war der wichtigste prädiktive Faktor für die PSA-Rezidivfreiheit in allen Risikogruppen, insbesondere jedoch, wie in früheren Studien bereits dargelegt, in der Mittel- und Hochrisikogruppe.

Die IMRT findet seit Mitte der neunziger Jahre in großen Zentren praktische Anwendung, weshalb auch die mögliche Nachbeobachtungszeit steigt und in einer wachsenden Anzahl von Studien untersucht wird.

Zelefsky et al. untersuchten am MSKCC in verschieden Arbeiten das PSA-rezidivfreie Überleben nach IMRT. In einer ersten umfangreichen Studien von 2002[119] die 772 Patienten einschloss, ergab sich bei einem mittleren Follow-Up von 24 Monaten nach der ASTRO-Definition in den Risikogruppen 1, 2 bzw. 3 eine dreijährige PSA-rezidivfreie-Überlebensrate von 92 %, 86 % respektive 81 %.

Zwei Folgestudien Zelefskys et al.[120] [121] betrachteten das PSA-rezidivfreie Überleben bei einem höheren Follow-Up: die 8-jährige PSA-rezidivfreie-Überlebenszeit betrug nach den ASTRO-Kriterien für Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Risiko 85 %, 76 % bzw. 72 %, nach den Phoenix-Kriterien 89 %, 78 % und 67 %. Das krebsspezifische Überleben betrug für die Risikogruppen 1, 2 und 3 100 %, 96 % bzw. 84 %. Die bisher längste Nachbeobachtungszeit publizierten Alicikus et. al.[122] mit einem medianen FU von 99 Monaten, hiernach betrug das 10-jährige PSA-rezidivfreie Überleben für die Niedrigrisikogruppe 81 %, für die Mittelrisikogruppe 78 % und die Hochrisikogruppe 62 %.

Die metastasenfreie Überlebenszeit betrug 100 %,94 % und 90 %, die krebsspezifische Mortalität betrug 0 %, 3 % respektive 14 %. Bei Liauw et al.[123] lag das vierjährige PSA-rezidivfreie Überleben in den einzelnen Risikogruppen 1 bis 3 bei 97 %,94 % und 87 %.

Die bisher beschriebenen IMRT-Studienergebnisse beziehen sich auf standardfraktionierte IMRT. Studien mit Langzeitverläufen von in Ultra-High-Dose IMRT bestrahlten Patienten kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Cahlon et al.[124] untersuchten am MSKCC 478 Patienten, die mit 86,4 Gy bestrahlt wurden. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 53 Monaten, das Rezidiv wurde nach den Phoenix-Kriterien definiert. Das 5-jährige rezidivfreie Überleben betrug in den Risikogruppen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ 98 %, 85 % respektive 70 %. Deutsch et al.[125], ebenfalls am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York forschend, kamen bei gleichem FU, im Vergleich des rezidivfreien Überlebens von Ultra-High-Dose IMRT gegenüber kombinierter HDR-Brachytherapie und IMRT zu nahezu gleichen Ergebnissen. Offenbar wurde dieselbe Patientengruppe zur Auswertung der Daten herangezogen – in der Mittel- und Niedrigrisikogruppe unterschieden sich die Ergebnisse um lediglich einen Prozentpunkt.

Einen anderen Ansatz verfolgt die hypofraktionierte IMRT. Wie der Name andeutet, erfolgt die Bestrahlung in weniger Fraktionen bei höheren Einzeldosen. Das Konzept beruht auf der Überlegung, dass das PCa eine geringe α/β-Ratio hat (vgl. auch 1.7.1.2.1 – Fraktionierung und Linear-Quadratisches Modell). Dies zeigten Brenner et. Hall[126] und Fowler et al.[127]. Das PCa liegt mit einer α/β-Ratio von 1,2-1,5 unterhalb der α/β-Ratio der angrenzenden Organe, weshalb – so die Überlegung – eine Hypofraktionierung mit einer annehmbar geringeren Toxizitätsrate verbunden wäre. Bei einer erhöhten Fraktionsdosis von 2,5 Gy, gegenüber der üblichen Fraktionsdosis von 1,8 bis 2 Gy, würde

dies bei einem Behandlungszeitraum von 5,5 Wochen – 28 Behandlungstagen – bei einer α/β-Ratio von 1,5 biologisch 80 Gy in Normalfraktion entsprechen.

Die Effektivität der Hypofraktionierung wurde in mehreren randomisierten Studien untersucht. Zugunsten dieses Verfahrens zeigte sich in zwei Studien von Yeoh et al.[128] und Arcangeli et al.[129] eine Verbesserung der biochemischen Kontrolle nach 90 respektive 32 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit. Erfahrungen mit hypofraktionierter IMRT legten auch Kupelian et al.[130] bzw. Zilli et al.[131] dar, wobei bei Kupelian et al., bei einem relativ niedrigem Follow-Up von 30 Monaten, bei insgesamt 94 % der 282 Patienten umfassenden Studiengruppe kein biochemisches Rezidiv auftrat. Bei Zilli et al. betrug das 4-jährige rezidivfreie Überleben in den Risikogruppen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ 91,3 %, 76,4 % und 77,5 %.

Vergleicht man die Ergebnisse der Studien, so scheinen die Patienten, die in standardfraktionierter IMRT behandelt wurden ein verbessertes Ergebnis, in Bezug auf das PSA-Rezidiv in den Hochrisikogruppen zu haben.

5.1.3 Biochemisches Rezidiv – eigene Daten

Die Resultate dieser Studie sind bezüglich des biochemischen Rezidivs, mit denen der im vorangegangenen Absatz betrachteten Arbeiten, im Ergebnis vergleichbar.

Das Follow-Up der Patientengruppe in dieser Arbeit lag zwischen 2 und 86 Monaten bei einem Mittelwert von 43,2 Monaten. Nur bei zwei Patienten betrug die Nachbeobachtungszeit weniger als 6 Monate. Damit liegt unser medianes FU – bei Nachbeobachtungszeiten von 2 bis 8 Jahren – mit vergleichbaren Studien, etwa im mittleren Drittel (vgl. 5.1.2: Alicikus et al.[122], Liauw et al.[123], Kupelian et al.[130]). Das Auftreten eines PSA-Rezidivs wurde sowohl nach der ASTRO- als auch nach der Phoenix-Definition untersucht. Dabei zeigte sich, dass in dieser Arbeit ebenso wie in den im vorangegangenen Absatz betrachteten Studien, die PSA-Rezidivhäufigkeit definitionsabhängig ist; es traten nach der neuen Phoenix-Definition gegenüber der ASTRO-Definition eine geringere Anzahl von PSA-Rezidiven auf (vgl. Zelefsky et al.[121], Kupelian et al.[130]).

Das 4-jährige PSA-rezidivfreie Überleben betrug für die Patientengruppe insgesamt nach der ASTRO-Definition respektive der Phoenix-Definition 86,2 % bzw. 92,6 %. Risikogruppenspezifisch betrug das PSA-rezidivfreie Überleben nach der ASTRO-Definition in Gruppe 1, 2 bzw. 3 jeweils 85,2 %, 90 % und 81,1 %; nach der Phoenix Definition 93,8 %, 91,4 % bzw. 91,9 %. Bei vier Patienten kam es nach der ASTRO-Definition nach 24 Monaten zum Rezidiv, wovon zwei Patienten zur Hochrisiko- und zwei Patienten zur Mittelrisikogruppe zählten. Nach insgesamt 36 Monaten folgten bei elf weiteren Patienten nachgewiesene Rezidive – zwei der elf Patienten gehörten der Hochrisikogruppe an; nach insgesamt 48 Monaten folgten drei weitere Rezidive – einer der drei betroffenen Patient war ein Hochrisikopatient. Nach insgesamt 60 Monaten folgten acht weitere Rezidive – die acht betroffenen Patienten stammten aus der Niedrig- und Mittelrisikogruppe. Darüber hinaus kam es – bei insgesamt 26 – zu keinem weiteren Rezidivereignis.

Nach der Phoenix-Definition traten bei insgesamt 14 Patienten deutlich weniger Rezidive auf. Das erste PSA-Rezidiv wurde nach sechs Monaten bei einem Hochrisikopatienten nachgewiesen. Nach insgesamt zwölf Monaten folgten zwei weitere Rezidive, allerdings bei Niedrig- und Mittelrisikopatienten. Nach insgesamt 24 Monaten trat bei drei weiteren Patienten der Hochrisikogruppe ein Rezidiv auf und letztlich nach insgesamt 60 Monaten bei acht zusätzlichen Patienten der Niedrig- und Mittelrisikogruppe. Vergleicht man die im vorangegangenen Abschnitt (5.1.2.) betrachteten Arbeiten mit der vorliegenden Arbeit, nimmt das Auftreten eines PSA-Rezidivs mit steigendem FU zu. So nimmt das Auftreten eines biochemischen Rezidivs beispielsweise bei Alicikus et al.[120] und Zelefsky et al.[121] nach Phoenix-Definition bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu acht Jahren in sämtlichen Risikogruppen deutlich zu. Bei Alicikus et al. beträgt die Rezidivfreiheit in den Risikogruppen 1, 2 und 3 81 %, 78 % und 62 % bei Zelefsky et. al. 89 %, 78 % und 67 %. Bei Liuaw et. al.[123], bei einer kürzeren Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren, ist die Rezidivfreiheit – auch nach Phoenix-Definition – deutlich höher, nämlich 97%, 94% bzw. 87% in der niedrigen, mittleren bzw. hohen Risikogruppe. Diese Werte sind vergleichbar denen der vorliegenden Arbeit.

Betrachtet man das PSA-rezidivfreie Überleben für die Risikofaktoren iPSA-Wert, Gleason-Score und klinisches Tumorstadium separat, ergibt sich bezüglich des iPSA-Wertes nach jeweiliger Wertegruppe <10ng/ml, >10 ng/ml bis <20 ng/ml respektive > 20 ng/ml nach ASTRO-Definition 85,6 %, 81,8 % bzw. 100 %, nach Phoenix-Definition 96,7 %, 77,3 % bzw. 100 %. Es fällt auf, dass in Bezug auf den Risikofaktor iPSA in dem von uns untersuchten Kollektiv in der Gruppe mit dem hohen Risikofaktor PSA >20 ng/ml sowohl nach ASTRO- als auch Phoenix-Definition keine Rezidive auftraten.

Ein möglicher Grund kann, neben der geringen Subgruppengröße von nur 19 Patienten, gegenüber 125 bzw. 44 Patienten aus der iPSA-Wertegruppe <10ng/ml bzw. >10 ng/ml bis <20 ng/ml, die prozentual relativ hohe Anzahl hormonablativ behandelter Patienten sein. 14 der 19 Patienten (74 %), die einen initialen PSA-Wert von >20ng/ml aufwiesen, erhielten eine hormonablative Therapie. Die vorliegenden Werte zeigen sowohl nach der ASTRO- als auch nach der Phoenix-Definition insgesamt signifikant niedrigere PSA-Rezidive in der Patientengruppe mit erfolgter hormonablativer Therapie gegenüber der Patientengruppe, die eine solche nicht erhielt. Eine weitere Erklärung stellt die Datenakquise der PSA-Verläufe selbst dar, welche in erster Linie über die von uns, an die Patienten verschickten Fragebögen erfolgte. Die von uns erstellten Fragebögen sind nicht validiert. Unvollständige oder inkorrekt ausgefüllte Fragebögen sind nicht auszuschließen. Dies als zusätzliche Möglichkeit in Kombination mit der geringen Subgruppengröße kann zusätzlich das erhaltene Ergebnis bedingen.

Hinsichtlich des Risikofaktors “Gleason-Score“ ergaben die Werte bezüglich eines biochemisch rezidivfreien Überlebens in den Scoregruppen 2-6, 7 und 8-10 nach ASTRO- bzw. Phoenix-Definition jeweils 88,1 %, 86,1 % und 88,2 % respektive 94,1 %, 88,9 % und 88,2 %.

Betreffs des Risikofaktors “klinisches Tumorstadium“ in der Einteilung T1-T2a, T2b und T2c-T3a ergaben die Werte in Bezug auf das PSA-rezidivfreien Überleben nach ASTRO-Definition jeweils 88%, 92% bzw. 69% und nach Phoenix-Definition 95%, 92% und 86,2%. Der BMI (≤ 25 ≥) zeigte keinen wesentlichen Einfluss auf die Entwicklung eines PSA-Rezidivs.

PSA-Rezidiv,	FU*	Dosis	Definition	Patienten	Risikogruppen Rezidivfrei in % 1	2	3
High-Dose IMRT							
Zelefsky[117]	36	81	k.A.	772	92	86	81
Alicikus[120]	99	81	k.A.	170	81	78	62
Zelefsky[118]	84	81	Phoenix	281	insgesamt 89 %		
Zelefsky[119]	96	81	ASTRO/ Phoenix	561	85/ 89	76/ 78	72/ 67
Liauw[121]	53	k.A.	Phoenix	130	97	94	87
Ultra-High-Dose IMRT							
Cahlon[122]	53	86,4	Phoenix	478	98	85	70
Deutsch[123]	53	86,4	Phoenix	k.a.	98	84	71
Hypofraktionierte IMRT							
Kupelian[128]	30		ASTRO	282	insgesamt 94 %		
Zill[129]	48		k.A.	48	91,3	76,4	77,5
Yeoh[126]	90		Phoenix	108	insgesamt 84 %		
Arcangeli[127]	32		k.A.	168	insgesamt 87 %		
Eigene Daten	43	81	ASTRO	188	85,2	90	81,1
			Phoenix	188	93,2	91,4	91,9

*Tabelle 18: PSA-rezidivfreies Überleben bei differenten IMRT Modalitäten und Definitionen des biochemischen Rezidivs, *FU = Follow-Up in Monaten.*

5.1.4 Metastasenfreies Überleben, krebspezifisches Überleben, Gesamtüberleben

Zum Ende des FU hatten fünf der 188 Patienten Metastasen entwickelt, was einem metastasenfreien Überleben von 97,3 % entspricht. Drei der betroffenen Patienten waren Hochrisikopatienten, je einer war Mittel- bzw. Niedrigrisikopatient. Dies entspricht einem metastasenfreien Überleben von 99,5 % in den Risikogruppen 1 und 2 sowie 98,4 % in der Risikogruppe 3. Alle fünf Patienten erhielten eine prä- und posttherapeutische hormonablative Therapie.

Insgesamt waren am Ende der Nachbeobachtungszeit sechs Patienten verstorben. Dies entspricht einem Gesamtüberleben von 96,8 %. Zwei der betroffenen Patienten stammten aus der Niedrigrisikogruppe und vier Patienten aus der Hochrisikogruppe, wobei sämtliche Hochrisikopatienten einen T3a Tumor aufwiesen. Zwei dieser vier Hochrisikopatienten entwickelten Metastasen. Einer der beiden verstarb an seiner Prostatakarzinomerkrankung. Der andere wies gleichzeitig ein urologisches Zweitmalignom auf – bei ihm konnte jedoch der letztliche Grund des Ablebens nicht abschließend geklärt werden. Auch ein Patient der Niedrigrisikogruppe wies ein Zweitmalignom auf (Bronchial-Ca), an dem er letztendlich auch verstarb. In den verbleibenden drei Fällen konnte die Ursache des Exitus nicht abschließend geklärt werden. Wie beschrieben war am Ende des Nachbeobachtungszeit ein Patient

aufgrund seiner Prostatakarzinomerkrankung verstorbenen (Hochrisikogruppe: TM 3a), was einem PCa-spezifischen Überleben von insgesamt 99,5 % entspricht. Bezogen auf die Risikogruppen 1, 2 und 3 betrug das CSS jeweils 100 %, 100 % und 99,5 %.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind vergleichbar denen von Zelefsky et al. und Alicikus et al.[120 121 122] die wie bereits vorbeschrieben, bei einem höheren Follow-Up gute Ergebnisse bezüglich des metastasenfreien Überlebens und eine geringe PCa-spezifische Mortalität zeigen. Allerdings ist auch hier erneut darauf hinzuweisen, dass beide Forschungsgruppen aus dem MSKCC stammen und somit Überschneidungen der Teilnehmer der untersuchten Studiengruppen nicht auszuschließen sind.

Bei Alicikus et al. betrug das 10-jährige metastasenfreie Überleben in den Risikogruppen 1, 2 und 3 100 %, 94 % respektive 90 %. Die 8- bzw. die 10-jährige krankheitsspezifische Mortalität in den Gruppen 1, 2 und 3 betrug bei Zelefsky et al. bzw. Alicikus et al. 0 %, 4 % und 16 % respektive 0 %, 3 % und 14 %.

5.2. Toxizitäten

5.2.1 Literaturdaten

Eine Dosiseskalation bei externer RT bei PCa führt zu einer Verminderung der biochemischen Rezidivraten und zu einer Verbesserung des metastasenfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Dies belegen mehrere Studien – darunter vier prospektiv randomisierte Studien – bei denen die Bestrahlung in 3D-konformaler Technik erfolgte[113 114 116 117] (vgl. Absatz 5.1.2).

Es zeigte sich jedoch auch, dass die Verbesserung der PSA-Rezidivraten bei Dosiseskalation in 3D-konformaler Technik, mit einer deutlichen Erhöhung der Toxizitätsraten einherging. So betrug bei Kuban et al.[114] das PSA-rezidivfeie Überleben bei Bestrahlungsdosen von 78 Gy und einem medianem FU von 8,7 Jahren 78 %, die UG-Spättoxizität respektive GI-Spättoxizität zweiten Grades und höher betrug 13 % respektive 26 %. Bei Dearnley et al.[114] betrug das PSA-rezidivfreie Überleben bei Bestrahlungsdosen von74 Gy und einem medianem FU von 5 Jahren 71 %, die UG-Spättoxizität respektive GI-Spättoxizität dritten Grades betrug 4 % respektive 10 %.

Im Vergleich dazu zeigt die vorliegende Arbeit, bei in IMRT-Technik mit Dosen bis zu 82 Gy bestrahlten Patienten, ein verbessertes Ergebnis bezüglich des biochemisch rezidivfreien Überlebens und den sowohl urogenitalen als auch gastrointestinalen Akut- bzw. Spätnebenwirkungen. Bei einem medianen FU von 43 Monaten betrug das PSA-rezidivfreie Überleben nach ASTRO- respektive Phoenix-Definition 86,2 % respektive 96,2 %. Die urogenitalen bzw. gastrointestinalen Akutnebenwirkungen betrugen insgesamt 26,2 % bzw. 20,1 %, davon lediglich 1 % Akutnebenwirkungen 3. Grades. Die urogenitalen bzw. gastrointestinalen Spätnebenwirkungen betrugen insgesamt 13,8 % bzw. 12,1 %, davon weniger als 1 % Spätnebenwirkungen 3. Grades.

Die bisher größte veröffentlichte Studienkohorte (2002), die 772 Patienten einschloss, welche in IMRT-Technik bestrahlt wurden, erfolgte durch Zelefsky et al.[119]. Von der Patientengruppe erhielten 90 % der Patienten eine Strahlendosis bis zu 81 Gy und 10 % der Patienten bis zu 86,4 Gy. Die gastrointestinale Akuttoxizität betrug für Nebenwirkungen 2. Grades 4,5 %, wobei höhergradige Nebenwirkungen (>Grad 2) nicht auftraten. Die urogenitale Akuttoxizität betrug für NW 2. Grades 28 % und für NW 3. Grades 1 %, wobei es zu keinen NW 4. und 5. Grades kam. Die rektale Spättoxizität für NW 2. Grades betrug 1,5 %, für NW 3. Grades 0,1 %. Für die urogenitale Spättoxizität ergaben sich Werte für NW 2. Grades von 9 % und NW 3. Grades von 0,5 %. Die gewonnen Resultate wurden mit Therapieergebnissen in 3D-CRT durchgeführter Technik verglichen, mit der Erkenntnis akzeptabler und signifikant geringer ausgeprägten Nebenwirkungen bei höherer Dosis. Als Konklusion der Studie beurteilten die Autoren die IMRT in der klinischen Routine als praktikabel und als möglichen neuen Standard in ihrem Zentrum.

Vier Jahre später publizierten Zelefskys et al.[121] eine Folgestudie die 561 Patienten einschloss, welche teilweise aus der vormaligen Patientengruppe stammten. Untersucht wurden das Auftreten biochemischer Rezidive und die Spättoxizität – das mediane FU betrug 7 Jahre. Bei lediglich drei Patienten trat rektale Spättoxizität im Sinne rektaler Blutungen 3. Grades auf. Dies ist als gering zu werten. Bei der urogenitalen Spättoxizität ergaben sich für NW 2. Grades Werte von 9 % und NW 3. Grades von 3 %.

In drei belgischen Studien von 2004, 2006 und 2009 wurden mit teils identischen Studienteilnehmern die Akut- sowie Spättoxizität nach IMRT beobachtet. De Meerleer et al.[132] untersuchten die Akuttoxizität bei 114 Patienten. Bei einer Bestrahlung zwischen 72 Gy und 78 Gy ergaben sich Werte für rektale Nebenwirkungen 1. und 2. Grades von 44 % bzw. 29 % und urogenitale Nebenwirkungen 1., 2. bzw. 3. Grades von 47 %, 36 % bzw. 7 %. Nur 10 % der Patienten entwickelten keinerlei urogenitalen Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse, insbesondere die urogenitalen Nebenwirkungen 3. Grades, erscheinen im Vergleich zu anderen Untersuchungen häufig. Begründet wurde dies von den Autoren durch eine auf der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) aufbauenden, um drei zusätzliche Parameter erweiterte Toxizitätsbemessung, der sogenannten RILIT (Radiotherapy-induced lower intestinal toxicity), wodurch es insgesamt zu einer häufigeren Toxizitätserfassung kam. Fonteyne et al.[133] untersuchten am selben Institut nur die rektale Spättoxizität bei einer Patientengruppe von 241 Personen und einem medianen Follow-Up von 42 Monaten. Auch hier fand neben der RTOG erneut die vom Institut eigens modifizierte Toxizitätsbemessung RILIT Anwendung. Drei Patienten entwickelten rektale Blutungen 3. Grades, wogegen 13 % (RILIT) bzw. 10 % (RTOG) der Patienten Nebenwirkungen 2. Grades zeigten. Obgleich der sensibleren Toxizitätserfassung, dürfen die Ergebnisse als gering angesehen werden. Fonteyne et al.[134] untersuchten 2009 die urogenitale Spättoxizität bei 260 Patienten bei einem medianen FU von >12 Monaten. Spätnebenwirkungen 1., 2. bzw. 3. Grades traten bei 40 %, 19 % bzw. 3 % gegenüber akuten Werten von 42 %, 42 % bzw. 8 % auf. Im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten entwickelten sich 48 % der Grad 1. Symptomatik zu Grad 2. Symptomatik. Nach 12 bzw. 24 Monaten bildeten sich die Werte jedoch um 60 % bzw. 70 % zurück.

Pederson et al.[135] beschreiben die Spättoxizität bei einem medianen Follow-Up von 41 Monaten. Es zeigten sich keine urogenitalen bzw. gastrointestinalen NW 3. Grades und nur geringe NW 1. bzw. 2.

Grades – für die GU-Toxizität 10 % bzw. 9 %, für die GI Toxizität 4 % bzw. 5 %. Dabei wurden die Toxizitätswerte mit dem Volumen des umgebenden Blasen- und Rektalgewebes korreliert. Es zeigte sich, dass es zu einem Toxizitätsanstieg der GI Nebenwirkungen bei größerem Gewebevolumen kam, die GU Toxizität schien dagegen unabhängig vom umgebenden Gewebsvolumen zu sein.

In einer aktuellen Kohortenstudie von 2011 vergleicht Zelefsky[120] et al. bei einem medianen Follow-Up von 7 Jahren die biochemische Tumorkontrolle und die Spättoxizität zwischen IMRT und Brachytherapie, wobei von 729 Patienten 281 in IMRT-Technik behandelt und mit einer Dosis von 81 Gy bestrahlt wurden. Die Brachytherapiepatienten wurden mit einer Dosis von 144 Gy bestrahlt. Das Ergebnis zeigt insgesamt niedrige Spättoxizitätswerte für beide Therapieformen. Noch moderat, aber signifikant erhöht, zeigten sich urogenitale Nebenwirkungen 2. Grades bei der Brachytherapie gegenüber der IMRT von 15,6 % gegenüber 4,3 %.

Die Kohortenstudie mit dem bisher längsten FU, nämlich von 10 Jahren vertreten Alicikus et al.[120]. Die Patienten wurden hierbei in IMRT-Technik mit Dosen von bis zu 81 Gy bestrahlt. Untersucht wurden neben der Spättoxizität auch die Anzahl an PSA-Rezidiven und das Gesamtüberleben. Von 170 Patienten bestanden bei 11 % bzw. 5 % nach 10 Jahren urogenitale Spätnebenwirkungen 2. bzw. 3. Grades. Geringer fielen die Werte für gastrointestinale Spätnebenwirkungen 2. bzw. 3. Grades aus, die bei 2 % bzw. 1 % lagen. Dies sind insgesamt ausgezeichnete Langzeitdaten.

Kleinere Studien mit kürzerem FU und kleineren Kohorten zeigen bei gleicher oder nur gering veränderter Fragestellung und ähnlicher Methodik im ganzen vergleichbare Werte[136 137 138].

Cahlon et al.[124] präsentieren ihre Erfahrungen mit Ultra-High-Dose IMRT bis 86,4 Gy. Bei einem medianen Follow-Up von 53 Monaten zeigten 13 % bzw. 3 % von 478 untersuchten Patienten urogenitale Spätnebenwirkungen zweiten bzw. dritten Grades. Ebenso waren die Werte für die gastrointestinale Spättoxizität gering. Grad-3-Nebenwirkungen traten bei weniger als 1 % der Patienten auf.

Kupelian et al.[139] und Vesprini et al.[140] untersuchten 100 bzw. 121 mit hypofraktionierter IMRT behandelte Patienten bei einem mittleren Follow-Up von 66 bzw. 47 Monaten. Sowohl Akut- als auch Spätnebenwirkungen waren ähnlich niedrig und vergleichbar den Werten wie bei standardfraktionierter IMRT. Es traten in beiden Gruppen keine urogenitalen oder gastrointestinalen Akutnebenwirkungen dritten Grades auf. Die urogenitalen bzw. gastrointestinalen Spätnebenwirkungen 3. Grades betrugen bei Kupelian et. al. nur 3 % bzw. 1 %. Bei Vesprini et al. wurden weder Grad-3-Spätnebenwirkungen gastrointestinaler noch urogenitaler Art beobachtet.

Die Effektivität und Toxizität der Hypofraktionierung wurden in weiteren randomisierten Studien untersucht. Eine Studie von Norkus et al.[141] von 2009 zeigte signifikant geringere urogenitale Akuttoxizitäten zweiten Grades und eine verminderte Dauer der gastrointestinalen Akuttoxizitäten gegenüber konventioneller Fraktionierung.

Bei Zilli et al., Quon et. al. bzw. Pervez et. al., bei Studiengruppen mit jeweils weniger als 100 Patienten, zeigten sich ähnliche Ergebnisse [131 142 143]. Lediglich bei einer Studie von Pollack et al.[144] resultierte die Hypofraktionierung in einer signifikanten Erhöhung der Akuttoxizitäten in der zweiten bis vierten Behandlungswoche. Große randomisierte Studien fehlen bislang, weshalb eine Normalfraktionie-

rung mit einer Fraktionsdosis von bis zu 2 Gy weiter als Maßstab gilt. Jedoch könnte sich die hypofraktionierte IMRT bei verbesserter Studienlage als gute Alternative zur Standard-IMRT erweisen.

5.2.2 Toxizität – eigene Daten

Die vorliegenden Daten wurden bezüglich der PSA-Rezidivfreiheit sowie der Akut- und Spättoxizität von 188 in IMRT-Technik bestrahlten Patienten ausgewertet, wobei die Ergebnisse dieser Untersuchung hinsichtlich des Toxzitätsprofils mit den Ergebnissen anderer Forschungsstudien vergleichbar sind.

Bei einer Strahlendosis zwischen 71,8 Gy (bei nur einem Patienten) und 82 Gy zeigten 18,8 %, 6,4 % bzw. 1 % der bestrahlten Patienten urogenitale Akutnebenwirkungen 1., 2. bzw. 3.Grades. Die Grad-3-Nebenwirkungen traten bei sechs Patienten (3,2%) mit pathologisch erhöhter Miktionsfrequenz, drei Patienten (1,6 %) mit Nykturie und drei Patienten (1,6 %) mit Dysurie auf. Bei vier Patienten, die eine Pollakisurie entwickelten, war eine temporäre Katheterisierung erforderlich. Allerdings zeigte sich im weiteren Verlauf eine Regression der Symptomatik. Ein Patient zeigte eine Nykturie 3. Grades, die medikamentös behandelt werden musste. Nebenwirkungen 4. und 5. Grades wurden nicht beobachtet.

Auch für die gastrointestinale Akut-Toxizität sind die Ergebnisse vergleichbar. Die Nebenwirkungen 1., 2. bzw. 3. Grades betrugen 16 %, 3,3 % bzw. 0,8 %. Es wurden keine Nebenwirkungen 4. oder 5. Grades beobachtet. Im Vergleich mit den Toxizitätswerten anderer Zentren sind dies gute Ergebnisse. Insbesondere die urogenitalen Akut-Nebenwirkungen 3. Grades fielen im Vergleich, zu den im vorangegangenen Absatz diskutierten Studien[117 121 122 135], in denen die RTOG/ EORTC Klassifikation zur Toxizitätsbemessung angewandt wurde, ähnlich aus.

Die Studien von Meerleer[132] und Fonteyne[134] zeigten dagegen bei ihrer, wie im vorangegangenen Absatz beschrieben, eigens entwickeltenToxizitätsbemessung (RILIT) insgesamt deutlich häufiger Toxizitäten. Das Auftreten von Akutnebenwirkungen zweiten Grades war bei der vorliegenden Studie mit 6,4 % niedriger als in den genannten Studien von Meerleer und Fonteyne, in der es zwischen 12,5 % nach RTOG-Toxizitätsbemessung und 42 % nach RILIT-Toxizitätsbemessung betrug.

Von den Patienten der vorliegenden Untersuchung entwickelten bei einem medianen FU von 43 Monaten insgesamt 10,7 %, 2,9 % bzw. 0,2 % urogenitale Spätnebenwirkungen 1., 2. bzw. 3. Grades. Die Werte für Dysurie, Blasenspasmen und Hämaturie gingen bis auf prätherapeutische Werte zurück. Inkontinenz, Miktionsfrequenz, und Nykturie dagegen waren insgesamt noch signifikant stärker ausgeprägt als eventuelle Beschwerden, die schon vor der Bestrahlung bestanden haben. Es kam jedoch zu keiner signifikant höheren Ausprägung urogenitaler Spätnebenwirkungen dritten Grades. Bei den Spätnebenwirkungen zweiten Grades zeigte sich Inkontinenz als signifikant erhöht. Gleiches gilt für Nykturie bei den Spätnebenwirkungen ersten Grades. Bei den Grad-3-Nebenwirkungen handelte es sich um jeweils einen Fall von Inkontinenz und Nykturie. Für beide Patienten bedeutete dies eine erhebliche Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens, ein Eingriff wurde jedoch nicht notwendig. Grad-4-Nebenwirkungen oder Grad-5-Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Gastrointestinale Spätnebenwirkungen 1., 2. oder 3. Grades zeigten sich insgesamt in 9,7 %, 2 % bzw. 0,4 % der Fälle. Am Ende des FU zeigten 4 der 7 Parameter eine signifikanten Unterschied zur Situation vor Radiatio: das Auftreten von rektalen Schmerzen, Stuhlinkontinenz, rektalen Blutungen und Obstipation waren in der Ausprägung ersten Grades signifikant erhöht. Allerdings kam es zu keiner signifikanten Erhöhung dieser Nebenwirkungen in der Ausprägung zweiten und dritten Grades. Insbesondere waren rektale Blutungen im Spätverlauf lediglich mit Grad-1-Ereignissen vertreten.

Die Grad-3-Nebenwirkungen traten bei zwei Patienten mit Stuhlinkontinenz, zwei Patienten mit hämorrhoidalen Beschwerden und einem Patienten mit schwerwiegender Obstipation – die medikamentös therapiert werden musste – auf. Grad 4 und 5 Nebenwirkungen traten nicht auf. Auch diese Werte sind mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar. Die diskutierten Studien mit ähnlichem FU zeigten bei den Nebenwirkungen in der jeweiligen Graduierung analoge Werte. Mit steigendem FU nahmen vor allem die urogenitalen, weniger die gastrointestinalen Nebenwirkungen und dabei insbesondere solche Nebenwirkungen dritten Grades zu [118 119 120].

In Tabelle 19 und 20 sind die Daten dieser Arbeit den Ergebnissen der Literatur gegenübergestellt. Dabei werden die Hochdosis-IMRT mit der Ultrahochdosis-IMRT und der Hypofraktionierung verglichen. Dabei fällt auf, dass die Werte sich erheblich unterschieden. Außerdem wird offenbar, dass die Datenqualität in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich ist, teilweise werden nur die Ergebnisse einer Toxizitätsstufe angegeben (z. B. Liauw et al.).

Akut Toxizität	**Urogenital Tox in %**			**Gastrointestinal Tox in %**		
Risikogruppe	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
High-Dose IMRT						
Zeleksky[119]	-	28	1	-	4,5	0,1
Fonteyne[134]	42	42	8	-	-	-
Meerleer[132]	47	36	7	44	29	-
De[137]	47,5	12,5	-	90	10	-
Liauw[123]	-	-	2	-	-	0
Ultra-High-Dose IMRT						
Cahlon[124]	-	22	0,6	-	8	-
Hypofraktionierte IMRT						
Quon[142]	50	39	4	59	37	-
Vesprini[140]	-	29	-	-	14	-
Pervez[143]	-	33,3	6,67	-	35	-
Zilli[131]	-	4	-	-	4	-
Kupelian[139]	76	15	-	61	19	-
Norkus[141]	-	-	-	-	19,1	-
Eigene Daten	18,8	6,4	1	16	3,3	0,8

Tabelle 19: Akut Toxizitäten verschiedener IMRT Modalitäten

Spät Toxizität		Urogenital Tox in %			Gastrointestinal Tox in %		
Risikogruppe	**FU**	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
High-Dose IMRT							
Zeleksky[119]	36	-	9	0,5	-	1,5	0,1
Pederson[135]	41	-	-	-	-	4	5
Fonteyne[134]	>12	40	19	3	-	-	-
Zelefsky[121]	96	-	9	3	-	1,6	0,1
Fonteyne[133]	42	-	-	-	-	10-15	1,24
Alicikus[122]	120	-	11	5	-	2	1
Zelefsky[120]	84	-	4,3	2,2	-	1,4	0
Liauw[123]	53	-	-	6	-	-	5-2
Ultra-High-Dose IMRT							
Cahlon[124]	53	-	13	3	-	3	<1
Hypofraktionierte IMRT							
Quon[142]	39	9	5	3	40	7	-
Pervez[143]	3	18,97	8,62	-	-	13,6	-
Zilli[131]	48	-	3,9	-	-	5,8	<1
Kupelian[139]	k.A.	13	11	1	-	-	3
Arcangeli[129]	32	-	14	-	-	17	-
Eigene Daten	43	10,7	2,9	0,2	9,7	2	0,4

Tabelle 20: Spät Toxizitäten verschiedener IMRT Modalitäten, FU=Follow-Up in Monaten.

5.3 Einfluss der Bestrahlung auf die Sexualfunktion

Es wird auf den Zusammenhang zwischen der Bestrahlung erektilen Gewebes und dem Risiko, eine erektile Dysfunktion zu entwickeln verwiesen. Insbesondere die Dosis auf den Bulbus Penis scheint mit dem Risiko einer strahleninduzierten Impotenz verbunden zu sein. Dies zeigen die Ergebnisse von Roach et al.[145] für in 3D-konformaler Technik bestrahlte Patienten. Mit einer medianen Dosis von ≥52.5 Gy bestrahlte Patienten wiesen ein größeres Risiko einer strahleninduzierten Impotenz auf als Patienten die nur eine Dosis von <52.5 Gy ($p = 0.039$) erhielten. Allerdings zeigen andere Studien, dass in IMRT-Technik bestrahlte Patienten aufgrund einer höheren Konformalität eine geringe Verschlechterung der sexuellen Potenz zur Folge haben[146 147].

Wie auch bei der Häufigkeit auftretender Nebenwirkungen und der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines PSA-Rezidivs, besteht bei der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion (ED) eine Abhängigkeit von der Bestrahlungsmethode, der Definition der ED und zum Follow-Up. Bei Zelefsky et. al.[115] entwickelten bei einem medianen FU von 7 Jahren und in IMRT bestrahlter Technik, 49 % der vorher nicht betroffenen Patienten, eine erektile Dysfunktion. Die vorliegende Studie zeigt ähnlich hohe Werte. Die Betrachtung der Sexualfunktion erfolgte auf Basis der CTCAE v.3.0 anhand zweier Parameter: Erektile Dysfunktion und Libidoverlust. Am Ende der Nachbeobachtungszeit betrug die Anzahl der Patienten mit erektiler Dysfunktion bzw. Libidoverlust jeglichen Grades im ganzen 64,8 % bzw. 39,8 %. Dies entspricht einem Neuauftreten der jeweiligen sexuellen Einschränkung von 48 % respektive 22 %, bei insgesamt hohen prätherapeutischen Werten.

Allerdings ist zu betonen, dass der Schweregrad der erektilen Dysfunktion eingehender beachtet werden muss. Haupteinflussfaktor auf die Potenz ist die hormonablative Therapie. 17 Patienten (9 %) zeigten im Spätverlauf eine erektile Dysfunktion dritten Grades. Die Ausprägungen ersten, zweiten bzw. dritten Grades betrugen bei Patienten ohne entsprechende hormonablative Therapie prätherapeutisch 7,8 %, 2,7 % und 1 %, mit hormonablativer Therapie 15,4 %, 2,7 % und 2,1 %. Dies sind beinahe doppelt so hohe Werte. Die Ausprägungen ersten, zweiten bzw. dritten Grades betrugen bei Patienten ohne hormonablative Therapie posttherapeutisch 16,5 %, 7 % und 3,1 %, mit hormonablativer Therapie 19,7 %, 10,1 % und 5,9 % – auch hier zeigte sich ein beinahe doppelt so hoher Wert von Nebenwirkungen dritten Grades bei erfolgter hormonablativer Therapie. Einschränkungen ersten und zweiten Grades sind jedoch gut therapierbar und sprechen nach Radiatio gut auf potenzsteigernde Medikamente wie beispielsweise Viagra an.

Schließlich existieren heute validierte Bögen zur Erfassung der erektilen Funktion (z. B. IIEF-5, International Index of Erectile Function), welche eine systematische Erfassung und Auswertung ermöglichen. Es bleibt jedoch die Tatsache, dass die Patienten unabhängig vom verwendeten Messinstrument, eine subjektive Einschätzung ihrer erektilen Funktion abgeben. Eine systematische, objektive Messung ist schwierig zu etablieren und breitflächig einzusetzen.

6. Zusammenfassung

Die Dosis-Effekt-Beziehung der Strahlentherapie ist durch vier prospektiv randomisierte Studien gesichert. Als technische Fortentwicklung der 3D-CRT ist es bei der Radiatio in IMRT-Technik aufgrund einer erhöhten Konformalität möglich, höhere Bestrahlungsdosen mit dem Ziel einer verbesserten Tumorkontrolle zu applizieren und gleichzeitig die umliegenden gesunden Gewebe besser zu schonen. Dies führt zu einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis (bessere Tumorkontrolle bei geringeren Akut- und Spätnebenwirkungen).

Ziel dieser Untersuchung war es, das PSA-rezidivfreie Überleben und das Akut- bzw. Spätnebenwirkungsprofil bei Patienten mit Prostatakarzinom, die in IMRT-Technik bestrahlt wurden, zu analysieren.

Die Analyse umfasste 188 Patienten, die zwischen 2000 und 2007 an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité Berlin, CCM und CVK aufgrund eines lokalen Prostatakarzinoms in intensitätsmodulierter Technik bestrahlt wurden. Die dabei applizierten Dosen betrugen patientenindividuell, in Abhängigkeit vom bestehenden Risikoprofil, bis zu 82 Gy bezogen auf das klinische Zielvolumen, bzw. 73,8 Gy bezogen auf das Planungszielvolumen. Die Evaluation der Toxizitätswerte erfolgte mittels CTCAE v3.0 prospektiv während der Radiatio einmal pro Woche und zur Nachsorge nach 3 Monaten, 12 Monaten und danach jährlich. Zur Erfassung aktueller PSA- und Toxizitätswerte wurde ein Fragebogen versandt. Biochemische Rezidive wurden anhand der ASTRO-Definition und der Phoenix-Definition erfasst. Das mittlere Follow-Up betrug 43 Monate. Das PSA-rezidivfreie Überleben betrug nach ASTRO-Definition respektive Phoenix-Definition 86,2 % bzw. 92,6 %. Das metastasenfreie Überleben betrug 97,3 %, das Gesamtüberleben betrug 96,8 %, das krebsspezifische Überleben 99,5 %. Die statistische Analyse zeigte bezüglich der urogenitalen Toxizitäten Blasenspasmen, Hämaturie und Dysurie ein Absinken der Spättoxizität zurück auf die prätherapeutischen Werte. Die urogenitalen Nebenwirkungen Inkontinenz, Miktionsfrequenz und Nykturie waren auch im Spätverlauf für alle Toxizitätsgrade noch signifikant erhöht. Bezüglich der gastrointestinalen Spättoxizitäten ergab sich nach median 43 Monaten eine signifikante Zunahme der Toxizitätsgrade im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten für rektale Schmerzen, Stuhlinkontinenz, rektale Blutungen und Obstipation. Für das Auftreten von hämorrhoidalen Beschwerden, Diarrhoe und Abdominalkrämpfen war lediglich ein statistischer Trend zu sehen. Diese signifikanten Unterschiede beziehen sich sowohl bei gastrointestinalen als auch urogenitalen Spätnebenwirkungen auf die Summe aller Toxizitätsgrade. Insbesondere Nebenwirkungen 3. Grades zeigten jedoch vor und nach Therapie keine signifikanten Unterschiede.

Die Einschränkung der Sexualfunktion zeigte in der Langzeitbetrachtung in Bezug auf erektile Dysfunktion und Libidoverlust im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten insgesamt erhöhte Werte. Die erektile Dysfunktion war in sämtlichen Ausprägungen von Grad eins bis drei posttherapeutisch signifikant erhöht.

Moderne konformale Bestrahlungstechniken, wie die IMRT erlauben eine Dosiseskalation und verbessern das biochemische Überleben bei Prostatakarzinompatienten mit günstiger-, mittlerer- und ungünstiger Prognose. Die IMRT ist mit geringer rektaler und urogenitaler Toxizität verbunden und stellt daher einen Behandlungskonzept mit einem günstigen Risiko-Nutzen-Verhältnis dar.

7. Literaturverzeichnis

[1] Konert J. Die Entdeckung und Behandlung der Vorsteherdrüse,
Vom Steinschnitt zur Nierentransplantation. Schattauer-Verlag, 2002, 149 ff.

[2] Becker N, Holzmeier S. Die 20 häufigsten Krebstodesursachen im Jahr 2006,
Altersstandardisierte Mortalitätsrate pro 100 000. Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg 2006.

[3] Altwein JE. Prostatakarzinom. Rübben H. „Uroonkologie“,
Springer Verlag, 3. Auflage, 2003, 169ff.

[4] Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 45:8-30 (1995).

[5] Schubert J, Kowallik S. Zum Wert von Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom.
Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung Nr. 87, 1993, 593-597.

[6] Sakr, WA, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo, 1994, 8(3): S. 439-43.

[7] Weingärtner K, Gerharz E, Riedmiller H. Prostatakarzinom.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 119, 1994, 235-243.

[8] Chodak G. Conservative management of clinically-localized prostate cancer.
Canadian Journal of Oncology, 1994, 4 Suppl 1:20-21; discussion 22-23.

[9] Han M, Partin AW, Piantadosi S, et al. Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol, 2001, 166:416-419.

[10] Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? Jama 2000, 283:2975-2978.

[11] Walsh PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. N Engl J Med 2002, 347: 839-840.

[12] Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. Urol Clin North Am 2001, 28:555-565.

[13] Hölzel D, Prostatakarzinom. Ist die Früherkennung eine Sackgasse? Deutsches Ärzteblatt 92, 1995, 1353-1363.

[14] Hölzel D, Altwein JE. Tumoren des Urogenitaltraktes: Klinisch-epidemiologische Fakten. Urologe A 30,1991, 134-138.

[15] Lew EA, Garfinkel L. Mortality at ages 75 and older in the cancer prevention study (CPSI).
CA, 1990, 40: 210.

[16] Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med, 1993, 118: 793-803.

[17] Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. J Natl Cancer Inst, 1991, 83: 551-557.

[18] Shimizu H, Ross RK, Bernstein L. Cancers of the prostate and breast among japanese and white immigrants in Los Angeles county. Br J Cancer, 1991, 63:963-966.

[19] Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. Am J Med, 2002, 113 Suppl 9B: 63-70.

[20] Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study on dietary fat and prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 1993, 85: 1571-1579.

[21] Kolonel LN, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000, 9(8): 795-804.

[22] Morrissey C, Watson RW. Phytoestrogens and prostate cancer. Curr Drug Targets, 2003, 4(3): 231-41.

[23] Carter BS, Bova GS, Beaty TH. Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. J Urol, 1993, 150: 797-802.

[24] Whittemore AS, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white and Asian men in the United States and Canada. Am J Epidemiol, 1995, 141(8): 732-40.

[25] Gibbs M, et al. A genomic scan of families with prostate cancer identifies multiple regions of interest. Am J Hum Genet, 2000, 67(1): 100-9.

[26] Morgentaler A. Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. European Urology, 2006, 50(5): 935-939.

[27] Murphy GP, Beckley S, et al. Treatment of newly diagnosed metastatic prostatic cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone. Cancer. 1983, 51:1264-1272.

[28] Schröder FH. Konservative Therapie des metastasierenden Prostatakarzinoms. Nagel R, Konservative Therapie des Prostatakarzinoms, Springer Verlag Berlin, 1987, 101-111.

[29] Neumann F, Senge T. Hormonale Regulation und Wirkung von Hormonen auf die Prostata. Senge T, Neumann F, Richter KD (Hrsg.), Physiologie und Pathophysiologie der Prostata. Arbeitstagung in Canstein, Georg Thieme Verlag, 1977, 24-45.

[30] Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb-rats following prolonged sex hormone administration. Cancer Research, 1977, 37: 1929-1933.

[31] Nelson WG. Prostate cancer prevention. Current Opinion in Urology, 2007, 17(3): 157-167.

[32] Dennis LK, Dawson DV. Meta-Analysis of Measures of Sexual Activity and Prostate Cancer. Epidemiology, 2002, 13(1): 72-79.

[33] Leslie KD, Charles FL, James CT. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology, 2002, 60(1): 78-83.

[34] Hautmann R, Huland H. Prostatakarzinom. Urologie Berlin, Heidelberg, New York 1. Auflage, 1997, Springer-Verlag, 230ff.

[35] Altwein JE, Mohandessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. Praxis der Urologie Band II Jocham D, Miller K, 2. Auflage, 2003, Thieme Verlag, 174ff.

[36] Altwein JE, Mohandessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. Praxis der Urologie Band II Jocham D, Miller K 2. Auflage, 2003, Thieme Verlag, 174ff.

[37] Adolphs HD. Screening, Diagnostik und Ausschlussdiagnostik urologischer Tumoren. Prostatakarzinom - rektale Palpation mit hoher Sensitivität. Therapiewoche 41, 12 ,1991, 735-740.

[38] Chodak GW, Schoenberg HW. Early detection of prostate cancer by routine screening. Jama, 1984, 252(23) 3261-4.

[39] Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertil Steril, 2073, 24:134.

[40] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostato specific antigen. Invest Urol, 1979, 17:159-163.

[41] Stenman UH, et al. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. Cancer Res, 1991, 51(1) 222-6.

[42] Oesterling JE, et al. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. Urology 42,1993, Nr. 3, 276-82.

[43] Chybowski FM, et al. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. J Urol 148,1992, Nr. 1, 83-6.

[44] Guess HA, et al. The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate 22, 1993, Nr. 1, 31-7.

[45] Catalona WJ, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol 152, 1994, Nr. 6 Pt 1, 2031-6.

[46] Catalona WJ, et al. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. J Urol 158, 1997, Nr.6, 2162-7.

[47] Polascik TJ, et al. 1999 specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. J Urol 162, 1999, Nr. 2, 293-306.

[48] Fang J, Metter EJ, Landis P, et al. PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml. Urology, 2002, 59:889-893, discussion 893-894.

[49] Carter HB, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. Jama 267, 1992, Nr.16, 2215-20.

[50] Luderer AA, et al. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostatespecific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. Urology, 1995, 46(2): 187-94.

[51] Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1995, 221: 32-4.

[52] Cannon GM Jr., Walsh PC, Partin AW, et al. Prostate-specific antigen doubling time in the identification of patients at risk for progression after treatment and biochemical recurrence for prostate cancer. Urology, 2003, 62 Suppl 1:2-8.

[53] Haese A, de la Taille A, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy Department of Urology. University Clinic Hamburg, Hamburg, Germany Eur Urol, 2008, 54(5):980-1.

[54] Flanigan RC, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. The Journal of Urology, 1994, 152:1506-1509.

[55] Raja J, et al. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Clinical Radiology, 2006, 61(2): 142-153.

[56] Hodge KK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol, 1989, 142(1): 71-4; discussion 74-5.

[57] Walz J, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol, 2006, 50(3): 498-505.

[58] Heidenreich A, et al. EAU guidelines on prostate cancer. European Urology, 2011, 59(1): 61-71.

[59] Bretan PN, Williams RD. Imaging techniques in the diagnosis and pelvic staging of prostatic cancer, Bruce AW. In: Trachtenberg J. Adenocarcinoma of the prostate. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1987, 83-106.

[60] Cornud F, et al. Endorectal color doppler sonography and endorectal MR imaging features of nonpalpable prostate cancer: correlation with radical prostatectomy findings. Roentgenol J, 2000, 175 (4):1161-8.

[61] Kurth KH, Rübben H. Prostata. Urologie Altwein JE, Rübben H. Enke Verlag,1991, 218-243.

[62] Scher B, et al. Value of 11C-choline-PET and PET-CT in patients with suspected prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine, 2007, 34:45-53.

[63] Fathollah KM, Charles JD Isabell AS. Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer, 1992, 70(S1): 235-253.

[64] Aus G, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Urology, 2005, 48(4): 546-551.

[65] Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urology, 2001, 58:843-8.

[66] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst, 1998, 90:766-771.

[67] Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J Clin Oncol, 2000, 18:3352-3359.

[68] Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. Urology, 2001, 58: 393-399.

[69] D'Amico AV, Whittington R. Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. J Clin Oncol, 1999, 17:168.

[70] Aus G, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Urology, 2005, 48(4): 546-551.

[71] Poulakis V, Witzsch U, de Vries R, et al. Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen, and Gleason score to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. Eur Urol, 2004, 46: 571-578.

[72] Villers A, Pommier P, Bataillard A, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with nonmetastatic prostate cancer. Br J Cancer, 2003, 89 (supplement 1): 50-58.

[73] Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.03; 2011.

[74] Bill-Axelson A, Holmberg L, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2008, 100 (16): 1144-1154.

[75] Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. Funktionelle Ergebnisse unterschiedlicher Operationstechniken der radikalen Prostatektomie. Urologe, 2003, 42: 1196-1202.

[76] Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hover M, Wiklund F, Fossa SD; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet, 2009 Jan, 24;373(9660):301-8.

[77] Kuban DA, Dong L. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. Current Urology Reports Volume 5, Number 3, 2004, 197-202, DOI: 10.1007/s11934-004-0037-3.

[78] Deger S, Taymoorian K, Boehmer D, Schink T, Roigas J, Wille AH, Budach V, Wernecke KD, Loening SA. Thermoradiotherapy using interstitial self-regulating thermoseeds: an intermediate analysis of a phase II trial. Eur Urol 45,2004, Nr. 5, 574-9; discussion 580.

[79] Caroll P, Kantoff P. Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostatic cancer. Urology, 2002, 60 (3 suppl 1): 1-6.

[80] Aus G, Hugosson J, Norlen L. Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with non-curative intend. J Urol,1995, 154: 466-469.

[81] Johansson J, Holmberg L, Johansson S. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective population-based study in Sweden, JAMA,1997, 277: 467-471.

[82] Freedland SJ, Partin AW. Dawning of the age of chemotherapy for prostate cancer. Rev Urol, 2005, 7(2):110-2.

[83] Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the tax 327 study. J Clin Oncol, 2008, 26 (2): 242-245.

[84] American Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Consensus Statement, Guidelines for PSA following Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37,1997, 1035-1041.

[85] Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr., Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 15;65(4):965-74.

[86] Takahashi S. Conformation radiotherapy. Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. Acta Radiol Diagn, 1965, 242:1.

[87] Wright KA, Trump JG, Smedal MI, Salzman FA. Synchronous field shaping and protection in 2-million-volt rotational therapy, Radiology, 1961, 76:275.

[88] Proimos BS. Synchronous field shaping in rotational megavolt therapy. 2. Radiology, 1960 , 74:753-7.

[89] Green A. Tracking cobalt project. Nature, 1965, 18, 207(5003):1311.

[90] Brace JA, Davy TJ, Skeggs DB, Williams HS. Conformation therapy at the Royal Free Hospital. A progress report on the tracking cobalt project. Br J Radiol, 1981, 54(648):1068-74.

[91] Kijewski PK, Svensson GK, Bjärngard BE, Chin LM. Dose optimization with computer-controlled gantry rotation, collimator motion and dose-rate variation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983, 9(5): 723-9.

[92] Kijewski PK, Chin LM, Bjärngard BE, Levene MB, Hellman S. Computer-controlled radiation therapy. Radiology, 1978, 129(3):769-75.

[93] Brahme A, Roos JE, Lax I. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. Phys Med Biol, 1982, 27:1221–9.

[94] Ling CC, Burman C, Chui CS, et al. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 35:721-730.

[95] Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, Kelson S, Ling CC, Fuks Z. The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. Cancer J Sci Am, 1995, Jul-Aug, 1(2):142-50.

[96] Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, Zelefsky MJ, Burman CM, Melian E, Orazem JP, Mohan R, LoSasso TJ, Lo YC, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 1;28(1):55-65.

[97] Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 1;41(3):491-500.

[98] Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A, Venkatramen ES, Leibel SA. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. Cancer, 1999,1;85(11):2460-8.

[99] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol, 2001, 166:876-881.

[100] Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MA. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998, 1;41(3):501-10.

[101] Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 46:823-832.

[102] Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, Sullivan M, Sandler HM. Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003,1;57(2):384-90.

[103] Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(2):507-12

[104] Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the MD Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 1;53(5):1097-105.

[105] Michalski JM, Winter K, Roach M 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD. Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy forprostate cancer on 3DOG/ RTOG 9406. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 15;46(2):391-402.

[106] Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in thetreatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. Urology, 2000, 55(1):85-90.

[107] Cheung R, Tucker SL, Dong L, Kuban D. Dose-response for biochemical control among high-risk prostate cancer patients after external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 8, 56(5):1234-40.

[108] Cheung R, Tucker SL, Lee AK, de Crevoisier R, Dong L, Kamat A, Pisters L, Kuban D. Source Dose-response characteristics of low- and intermediate riskprostate cancer treated with external beam radiography. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005 Mar, 15;61(4):993-1002.

[109] Jacob R., Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B., Uzzo RG, Pollack A. The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. Cancer, 2004, Feb 1;100(3):538-43.

[110] Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15 % risk of pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005 Mar, 1;61(3): 695-701.

[111] Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA. Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10), Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Jul 1;50(3):621-5.

[112] Zietman AL, De Silvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. JAMA, 2005 Sep, 14;294(10):1233-9.

[113] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-doseconformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of theprostate: long term results from proton radiation oncologygroup/ American college of radiology 95-09. J Clin Oncol, 2010 Mar, 1;28(7):1106-11.

[114] Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008 Jan, 1;70(1):67-74.

[115] Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011 Apr, 1;79(5):1310-7

[116] Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2007 Jun, 8(6):475-87.

[117] Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Levendag PC, Lebesque JV. Subgroup analysis of patients with localized prostate cancer treated within the Dutch-randomizeddose escalation trial; Radiother Oncol, 2010 Jul, 96 (1):13-8.

[118] Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B,Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L, Zhang Z. Dose Escalation for Prostate Cancer Radiotherapy: Predictors of Long-Term Biochemical Tumor Control and Distant Metastases-Free Survival Outcomes. Eur Urol, 2011 Aug, 22.

[119] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002 Aug, 1;53(5):1111-6.

[120] Zelefsky MJ, Yamada Y, Hunt M, Cohen G, Zhang Z, Zaider M. Comparison of tumor control and toxicity outcomes of high-dose intensity modulated radiotherapy and brachytherapy for patients withfavorable risk prostate cancer. Urology, 2011 Apr, 77 (4):986-90.

[121] Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol, 2006 Oct, 176(4 Pt 1):1415-9.

[122] Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, Cox B, Zelefsky MJ. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Cancer, 2011 Apr, 1;117(7):1429-37.

[123] Liauw SL, Weichselbaum RR, Rash C, Correa D, Al-Hallaq HA, Pelizzari CA, Jani AB. Biochemical control and toxicity after intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Technol Cancer Res Treat, 2009 Jun, 8 (3):201-6.

[124] Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, Hunt M, Greenstein S, Amols H. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008 Jun, 1;71(2):330-7.

[125] Deutsch I, Zelefsky MJ, Zhang Z, Mo Q, Zaider M, Cohen G, Cahlon O, Yamada Y. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. Brachytherapy, 2010 Oct-Dec, 9 (4):313-8.

[126] King CR, Mayo CS. Is the prostrate alpha/beta ratio of 1.5 from Brenner & Hall a modeling artifact. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000 May, 1;47(2):536-9.

[127] Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, Mitchell C, Thames HD, Armour EP. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002 Jan, 1;52(1):6-13.

[128] Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011 Dec, 1;81 (5): 1271-8.

[129] Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011 May, 1;80 (1): 316; author reply 316-7.

[130] Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002 Jul, 15;53(4):904-12.

[131] Zilli T, Jorcano S, Rouzaud M, Dipasquale G, Nouet P, Toscas JI, Casanova N, Wang H, Escudé L, Mollà M, Linero D, Weber DC, Miralbell R. Twice-weekly hypofractionated intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer with low risk nodal involvement: toxicity and outcome from a dose escalation pilot study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011 Oct, 1;81(2):382-9.

[132] De Meerleer G, Vakaet L, Meersschout S, Villeirs G, Verbaeys A, Oosterlinck W, De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: acute toxicity in 114 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004 Nov, 1;60(3):777-87.

[133] Fonteyne V, De Neve W, Villeirs G, De Wagter C, De Meerleer G. Late radiotherapy-induced lower intestinal toxicity (RILIT) of intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: the need for adapting toxicity scales and the appearance of the sigmoid colon as co-responsible organ for lower intestinal toxicity. Radiother Oncol, 2007, Aug; 84(2):156-63.

[134] Fonteyne V, Villeirs G, Lumen N, De Meerleer G. Urinary toxicity after high dose intensity modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer. Radiother Oncol, 2009 Jul, 92(1):42-7.

[135] Pederson AW, Fricano J, Correa D, Pelizziari CA, Liauw SL. Late Toxicity After Intensity-Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate-Cancer: An Exploration of Dose-Volume Histogram Parameters to Limit Genitourinary and Gastrointestinal Toxicity, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010 Dec, 14.

[136] Ghadjar P, Vock J, Vetterli D, Manser P, Bigler R, Tille J, Madlung A, Behrensmeier F, Mini R, Aebersold DM. Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking. Radiat Oncol, 2008 Oct, 20;3:35.

[137] De S, Kannan V, Deshpande S, Anand V, Ghadi Y. High-dose intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on dosimetry aspects and acute toxicity in the Indian scenario. J Cancer Res Ther, 2010 Jan-Mar, 6(1):58-64.

[138] Livi L, Paiar F, Banci-Buonamici F, Simontacchi G, Detti B, Gacci M, Mondaini N, Nelli F, Bastiani P, Pertici M, Mungai R, Ponticelli P, Biti G. Localized prostate cancer treated with intensity-modulated radiotherapy. Tumori, 2006 May-Jun, 92(3):197-201.

[139] Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 gy at 2.5Gy perfraction) for localized prostate cancer: long-termoutcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005 Dec 1, 63(5):1463-8.

[140] Vesprini D, Sia M, Lockwood G, Moseley D, Rosewall T, Bayley A, Bristow R, Chung P, Ménard C, Milosevic M, Warde P, Catton C. Role of principal component analysis in predicting toxicity in prostate cancer patients treated with hypofractionated intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011 Apr 6.

[141] Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, Valuckas KP. A Randomized Trial Comparing Hypofractionated and Conventionally Fractionated Three-Dimensional External-Beam Radiotherapy for Localized Prostate Adenocarcinoma A Report on Acute Toxicity. Strahlentherapie und Onkologie, Volume 185, Number 11, 715-721, DOI: 10.1007/s00066-009-1982-z.

[142] Quon H, Cheung PC, Loblaw DA, Morton G, Pang G, Szumacher E, Danjoux C, Choo R, Thomas G, Kiss A, Mamedov A, Deabreu A. Hypofractionated Concomitant Intensity-Modulated Radiotherapy Boost for High-Risk Prostate Cancer: Late Toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011 Jan 13.

[143] Pervez N, Small C, MacKenzie M, Yee D, Parliament M, Ghosh S, Mihai A, Amanie J, Murtha A, Field C, Murray D, Fallone G, Pearcey R. Acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010 Jan, 1;76(1):57-64.

[144] Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Charlie CM, McNeley SW, Buyyounouski MK, Price RA. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 Men treated for prostate cancer on a randomized hypofraction dose escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006 Feb, 1;64(2):518-26.

[145] Roach M, Winter K, Michalski JM, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose escalation study. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60:1351.

[146] Sethi A, Mohideen N, Leybovich L, Mulhall J. Role of IMRT in reducing penile doses in dose escalation for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003 Mar, 15;55(4):970-8.

[147] Brown MW, Brooks JP, Albert PS, Poggi MM. An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007, 10(2):189-93.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Dirk Böhmer für die Ermöglichung, diese Dissertation an der Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie der Charité anfertigen zu können. Seine stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung sowie seine konstruktive Beratung haben sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Herzlich bedanken möchte ich mich insbesondere auch bei Frau Dr. Siebert, Herrn Ph. D. Andreas Wollstein und Frau Heike Ewert für die konstruktive Hilfe.

Ebenso möchte ich meiner Freundin, Annika Quast für die Hilfe und Ermunterung während der Promotionszeit danken. Mein besonderer Dank gilt zudem meinen Eltern und meiner Schwester für Ihre Unterstützung während meines Studiums und der Zeit der Promotion.

Erklärung

„Ich, Michael Reitmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse des biochemisch rezidivfreien Überlebens von Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer intensivierten Radiotherapie unterziehen. “ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, im Mai 2013 Michael Reitmann